Vorversuche zur Synthese der Brasilsäure.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Philosophischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt

von

Jakob Willems

aus

Aachen

Buchdruckerei Adam Willems, Aachen, 1928

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern.

Theoretischer Teil

Durch den mächtigen Aufschwung der organischen Chemie seit dem letzten Drittel des vorigen Jahrhunderts ist die Bedeutung der natürlichen Farbstoffe für die tinktorielle Technik immer mehr zurückgedrängt worden. Indigo und Krapp, die wertvollsten der früher aus Naturprodukten gewonnenen Farbstoffe, haben den vollkommeneren synthetischen Produkten weichen müssen. Gelbholz, Cochenille und Purpur sind durch billigere und echtere künstliche Produkte fast völlig ersetzt.

Auch das früher zu den wichtigsten natürlichen Farbstoffen zählende färbende Prinzip des Rotholzes hat seine technische Bedeutung verloren. Nur der dem Rotholzfarbstoff sehr nahe stehende Blauholzfarbstoff findet heute noch wegen der Echtheit und Billigkeit seiner Eisen- und Chromlacke im Kattun- und Seidendruck Verwendung.

Trotzdem bleibt die Aufklärung der chemischen Konstitution des Rotholzfarbstoffes für die Wissenschaft vor wie nach von Interesse und zwar umsomehr, als der Rotholzfarbstoff, das Brasilein, und der Blauholzfarbstoff, das Hämatein, konstitutionell nahe verwandt sind.

Das Brasilein wird aus den Farbhölzern verschiedener Caesalpinia Arten gewonnen, die vorwiegend die Wälder von Brasilien und Jamaika besiedeln. Der Farbstoff ist im Farbholz als eine Art von Leukoverbindung, Brasilin genannt, vorhanden. Durch vorsichtige Oxydation des Brasilins an der Luft erhält man den eigentlichen Farbstoff, das Brasilein, das früher wegen seiner schöngefärbten Aluminium-, Ton- und Zinnlacke sehr geschätzt war.

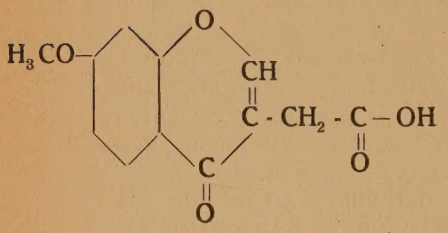
Die mühevolle und schwierige Aufklärung der Konstitution des Brasileins beschäftigt schon seit etwa 100 Jahren die Chemiker. An Hand der Fülle vorliegender schöner Arbeiten namentlich über die Oxydationsprodukte des Brasileins gab dann P. Pfeiffer[1]) eine Formel (Tab. I, Fig. 1) für das Brasilin an, die bald allgemein anerkannt wurde und die älteren Formeln von Feuerstein und Kostanecki[2]) und W. H. Perkin jun.[3]) verdrängte. In Anlehnung an die Brasilinformel von P. Pfeiffer stellten Perkin u. Robinson[4]) für das Hämatoxilin dann die Formel 1a auf. Die

[1]) Chem. Zeitschr. **3**, 390—421 (1904).
[2]) B. **32**, 1024 (1899).
[3]) Soc. **17**, 257, (1864).
[4]) Soc. **93**, 496 (1908).

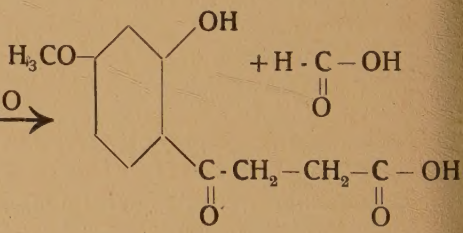
Brasilinformel von P. Pfeiffer gibt eine gute Erklärung für die experimentellen Befunde und liefert ein klares Bild für die Entstehung der Abbauprodukte des Brasilins. Die wichtigsten Abbauprodukte des Brasilins bezw. des Trimethylbrasilins sind in beigehefteter Tabelle I (Fig. 2) zusammengefaßt.

Die Brasilinsäure (Fig. 3) wurde von W. H. Perkin jun.[5]) bei der Oxydation des Trimethylbrasilins gefunden und dann später auch von ihrem Entdecker synthetisiert. Perkin beschrieb auch die m-Hemipinsäure (Fig. 4.) als ein Abbauprodukt des Trimethylbrasilins. Ein von C. Schall u. Chr. Dralle[6]) erhaltenes Oxydationsprodukt des Brasilins wurde von St. v. Kostanecki u. W. Feuerstein[7]) als 7-Oxy-3-chromonol (Fig. 5.) erkannt und damit die Resorcino-Pyron-Konfiguration im Brasilin nachgewiesen. Die Synthese dieses wichtigen Körpers gelang aber erst 25 Jahre später P. Pfeiffer u. H. Oberlin[8]). Die Brasilsäure (Fig. 6.), die im Rahmen der vorliegenden Arbeit besonderes Interesse beansprucht, wurde von Gilbody u. Perkin[9]) durch Oxydation des Trimethylbrasilins mit Kaliumpermanganat erhalten. Die Synthese der Brasilsäure ist bisher noch nicht gelungen, obgleich ihre Konstitution durch den Abbau so wie durch die Synthese ihres Wasserabspaltungsproduktes, der Dehydrobrasilsäure, festgelegt ist.

Perkin[10]) erteilte der Brasilsäure die Formel 6 und ihrem Wasserabspaltungsprodukt die Formel 7. Es gelang ihm nämlich, die Dehydrobrasilsäure 7 durch Behandlung mit Barytwasser in 2-Hydroxy-4-methoxy-benzoyl-propionsäure (Fig. 8) und Ameisensäure zu spalten.



(Fig. 7)

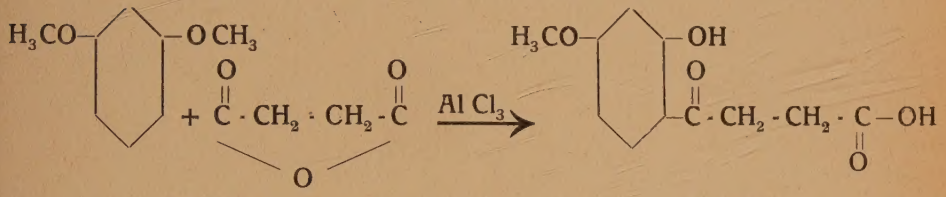


(Fig. 8)

[5]) Soc. **81**, 1008 (1902).
[6]) B. **21**, 3017, **22**, 1559; **25**, 19; **27**, 528; **32**, 1045 (1899).
[7]) B. **32**, 1025; **33**, 473 (1900).
[8]) B. **57**, 208 (1924).
[9]) Soc. **81**, 1008 (1902); **79**, 1410 (1901).
[10]) Soc. **81**, 231 (1902).

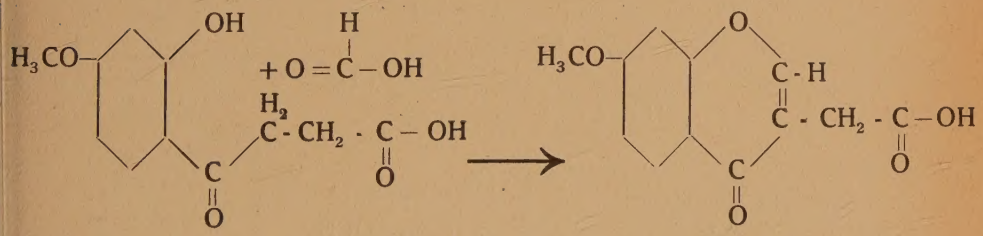
Die Synthese der Dehydrobrasilsäure durch Perkin[11]) brachte dann die völlige Aufklärung ihrer Struktur und damit auch der Struktur der Brasilsäure selbst.

Durch Kondensation von Resorcindimethylaether mit Bernsteinsäureanhydrid (Fig 8a) bei Gegenwart von Aluminiumchlorid erhielten Perkin u. Robinson[11]) unter Abspaltung einer Methylgruppe des Dimethylresorcins die 2-Hydroxy-4-methoxy-benzoyl-propionsäure (Fig. 8), die mit dem oben erwähnten Spaltprodukt der Dehydrobrasilsäure identisch ist.



(Fig. 8a) (Fig. 8)

Bei der Einwirkung von Ameisensäureester auf den Methylester der 2-Hydroxy-4-methoxy-benzoyl-propionsäure fand dann Kondensation unter Ringbildung statt und es entstand die Anhydrobrasilsäure (Fig. 8 mit Fig. 7). Das synthetische Produkt erwies sich mit dem aus Brasilsäure erhaltenen Wasserabspaltungsprodukt als völlig identisch.



(Fig. 8) (Fig. 7)

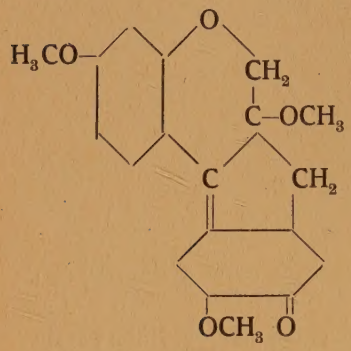
Die Einführung der tertiären alkoholischen Hydroxylgruppe in den Chromanonring der Brasilsäure ist indessen auf synthetischem Wege noch nicht gelungen. Auch bei den Versuchen zur Synthese des Brasilins selbst ist die Frage der Einführung der tertiären alkoholischen Hydroxylgruppe in das Brasilinmolekül noch nicht gelöst.

---

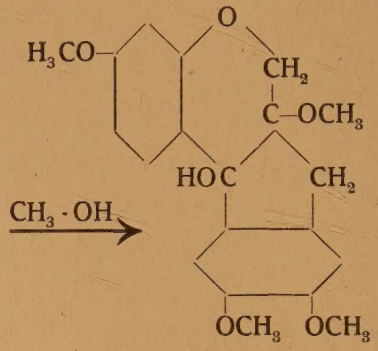
[11]) Soc. **81**, 234; **93**, 508, 509 (1908).

Die Brücke zum natürlichen Brasilin wurde auf synthetischem Wege durch die Darstellung der „Isosalze“ und des Anhydrobrasilins geschlagen.

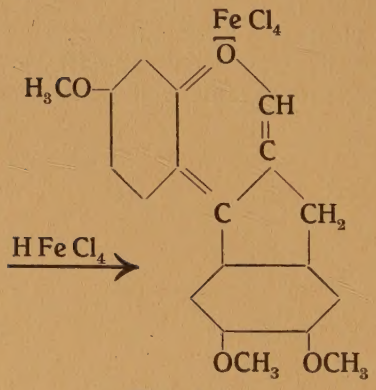
P. Engels, W. H. Perkin u. R. Robinson[12]) erhielten bei der Methylierung des Trimethylbrasileins (Fig. 9) in alkalischer Lösung das Tetramethyldihydrobrasileinol (Fig. 10) und aus dieser Verbindung das Ferrichloriddoppelsalz-Sulfat und Chlorid des Trimethylisobrasileins (Fig. 11).



(Fig. 9)



(Fig. 10)



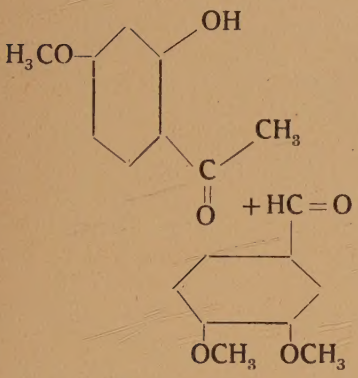
(Fig. 11)

Die Synthese dieser Isosalze gelang nun auf zwei Wegen.

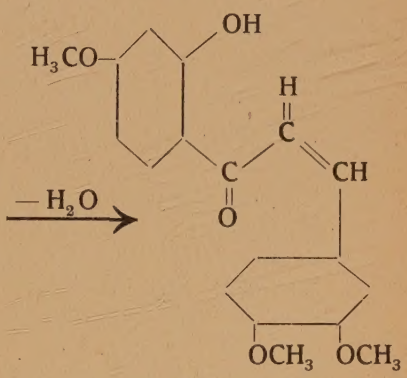
H. G. Grabtree u. R. Robinson[13]) erhielten durch Kondensation von Päonol mit Veratrumaldehyd (Fig. 12) den Buteintrimethylaether (Fig. 13). Durch Einwirkung von

[12]) Soc. **93**, 1117—21, 1128—30, (1908); **93**, 1138 (1908).
[13]) Soc. **113**, 871—74; **121**, 1035 (1922).

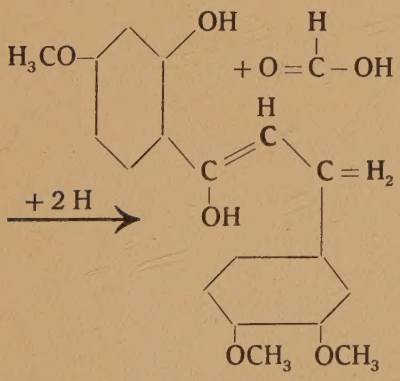
Ameisensäure und Chlorzink auf das Dihydroprodukt (Fig. 14) dieses Körpers erhielten sie dann durch gleichzeitigen Chroman- und Indenringschluß das 5', 6', 7-Trimethoxy-4,3-Indeno-2-Chromanol (Fig. 15). Das Ferrichloriddoppelsalz, das Sulfat und das Chlorid dieser Pyranol-Pseudobase (Fig. 16) waren nun völlig identisch mit den von obengenannten Forschern aus dem natürlichen Brasilin über das Tetramethyldihydrobrasileinol erhaltenen Salzen (Fig. 11) und damit war durch Synthese die Verbindung mit dem natürlichen Brasilin hergestellt.



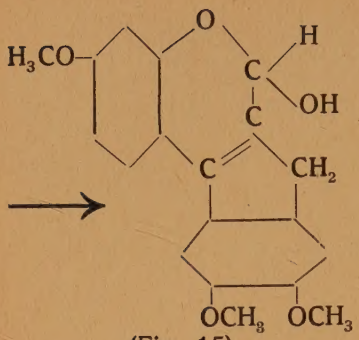
(Fig. 12)



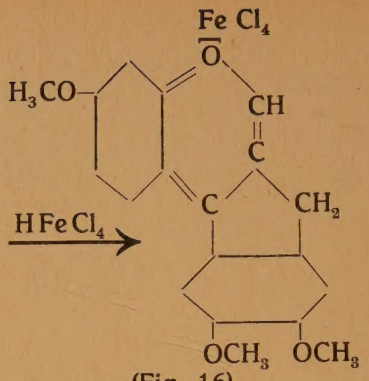
(Fig. 13)



(Fig. 14)

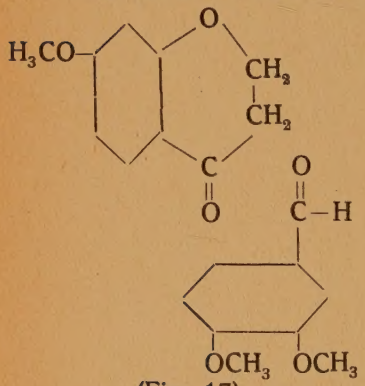


(Fig. 15)

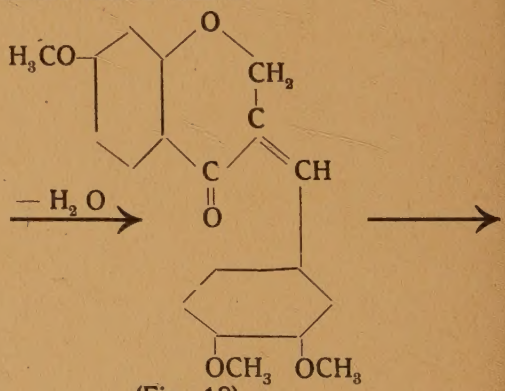


(Fig. 16)

P. Pfeiffer und Mitarbeiter [14]) gelangten zu den Isosalzen durch eine Synthese, die durch eines der Zwischenprodukte, das Anhydrobrasilin, von besonderer Bedeutung ist. P. Pfeiffer und Mitarbeiter kondensierten 7-Methoxy-chromanon mit Veratrumaldehyd (Fig. 17). Das Reduktionsprodukt (Fig. 19) des so erhaltenen Chalkons (Fig. 18) ließ sich dann mit Phosphorpentoxyd unter Wasserabspaltung in das Anhydrobrasilin (F. 20) überführen. Das Anhydrobrasilin zeigte sich völlig identisch mit dem von Gilbody u. Perkin [15]) beim Abbau des Brasilins erhaltenen „Desoxytrimethylbrasilon". Durch Ueberführung des Anhydrotrimethylbrasilins in die Isosalze (Fig. 11) konnte P. Pfeiffer die Konstitution im Sinne von Formel 20 festlegen. Das Anhydrobrasilin ist natürlich besonders wichtig dadurch, daß eine Wasseranlagerung im Sinne von Fig. 20 zu Fig. 21 direkt zum Trimethylbrasilin bezw. Brasilin selbst führen müßte.



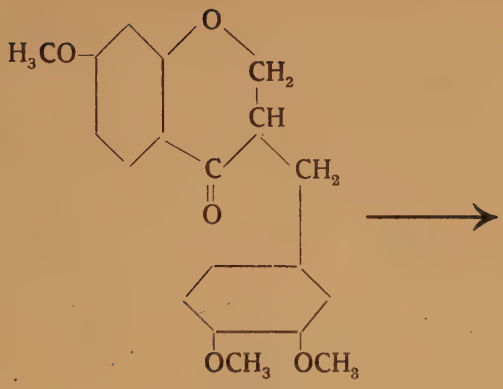
(Fig. 17)



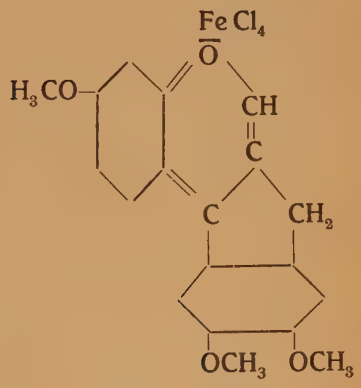
(Fig. 18)

[14]) Noch nicht veröffentlichte Arbeiten; vergleiche auch B. **50**, 911 (1917); **53**, 945 (1920).

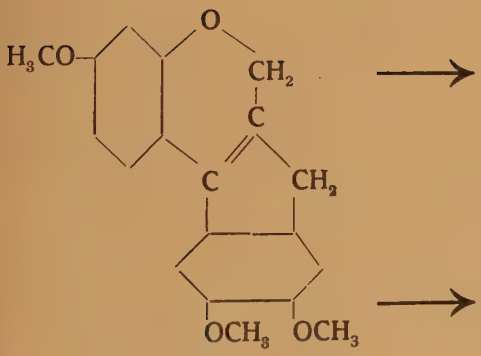
[15]) Soc. **81**, 1040 (1902).



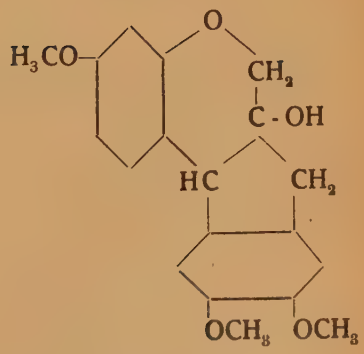
(Fig. 19)



(Fig. 11)



(Fig. 20)

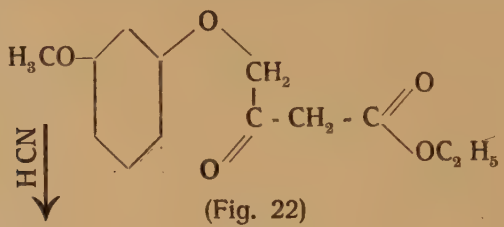


(Fig. 21)

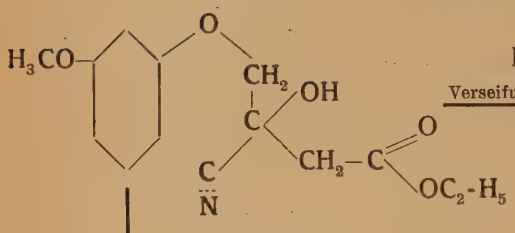
Diese Wasseranlagerung ist indessen noch nicht gelungen, die Einführung der tertiären alkoholischen Hydroxylgruppe in das Brasilinmolekül also immer noch eine ungelöste Frage.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war nun, die Synthese der Brasilsäure und damit die Einführung der tertiären alkoholischen Hydroxylgruppe in das Brasilinskelett anzubahnen.

Der leitende Gedanke bei diesen Versuchen bestand nun darin, einen γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylester (Fig. 22) bezw. eine 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure (Fig. 24) planmäßig zu synthetisieren. Das Cyanhydrin dieses Acetessigesters (Fig. 23) müßte dann durch Ringschluß die Brasilsäure (Fig. 26) bezw. ihr Ketimin (Fig. 25) im Sinne untenstehenden Schemas ergeben; aus dem Verseifungsprodukt des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigestercyanhydrins, der 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure, müßte man schließlich durch Wasserabspaltung zur Brasilsäure gelangen können.

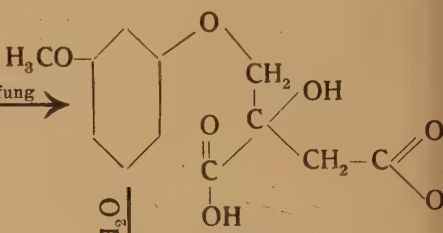


(Fig. 22)



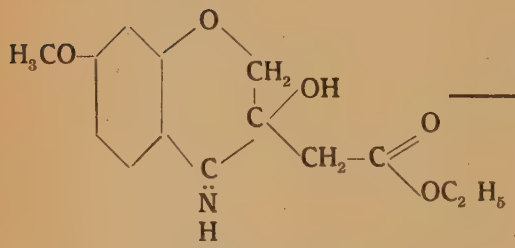
(Fig. 23)

Verseifung

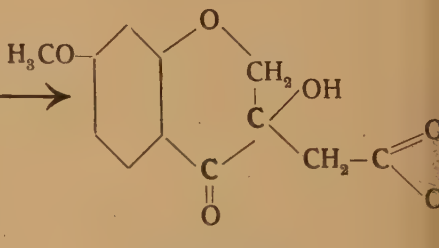


(Fig. 24)

H2O



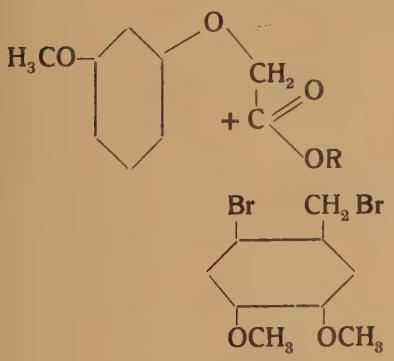
(Fig. 25)



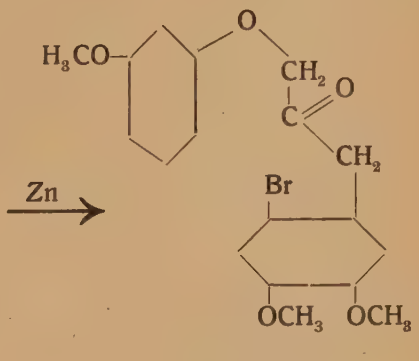
(Fig. 26)

Die Durchführung einer solchen Synthese würde wegen der allgemeinen Anwendbarkeit von Acetessigestersynthesen gleichzeitig eine Aussicht eröffnen, auf synthetischem Wege zum Brasilin selbst zu gelangen, also vor allem auch die tertiäre Hydroxylgruppe in das Brasilinmolekül einzuführen.

Durch Kondensation von m-Methoxy-phenoxy-essigsäureester und 3,4 Dimethoxy-6-brom-benzylbromid (Fig. 27) müßte man zu dem 3-Methoxy-phenoxy-3', -4'-dimethoxy-6'-brom-phenyl-aceton (Fig. 28) gelangen können. Die Verseifung des Cyanhydrins dieses Körpers (Fig. 29) würde eine α-[3',4'-Dimethoxy-6'-brombenzyl]-β-[3-methoxy-phenoxy]-milchsäure (Fig. 30) liefern müssen. Die tertiäre Hydroxylgruppe dieser Verbindung wäre dann durch Benzoylierung zu schützen (Fig. 30). Eine Wasserabspaltung in dem in Fig. 30 mit Fig. 31 angedeuteten Sinne würde die Schließung des Chromanonringes bewirken. Endlich könnte man dann versuchen, durch Anwendung einer intramolekularen Grignard-Reaktion zu dem Karbinol (Fig. 32) zu gelangen. Die Reduktion dieses Karbinols müßte dann den Benzoylester des Trimethylbrasilins und dessen Verseifung das Trimethylbrasilin (Fig. 33) liefern.*)

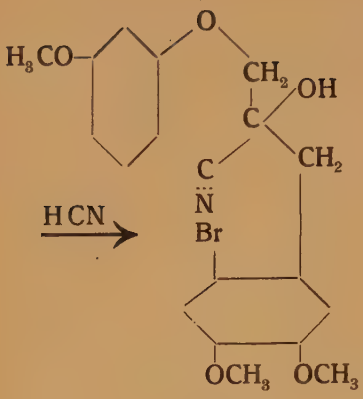


(Fig. 27)

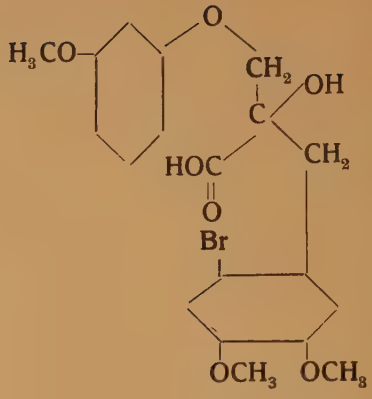


(Fig. 28)

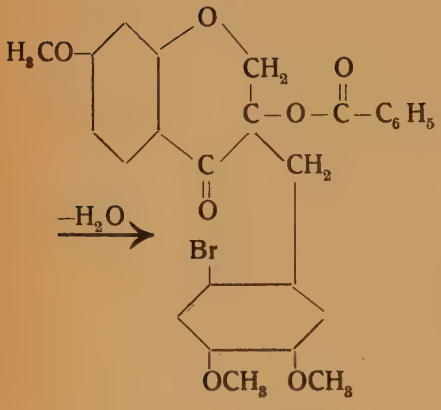
*) Anmerkung: Es wäre auch zu erwägen, an Stelle des Bromatoms eine Hydroxylgruppe in das Molekül einzuführen. Ein Ringschluß in dem von Fig. 31 mit Fig. 33 angedeuteten Sinne wäre dann durch Wasserabspaltung zu erwarten.



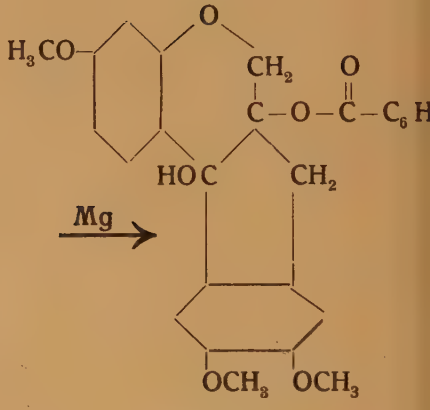
(Fig. 29)



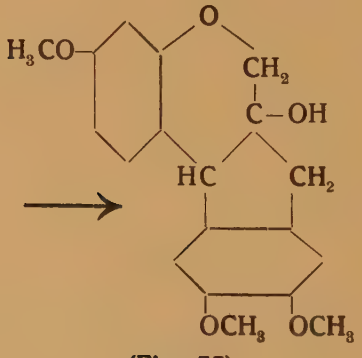
(Fig. 30)



(Fig. 31)



(Fig. 32)



(Fig. 33)

Es gelang nun in der vorliegenden Arbeit, das Cyanhydrin des γ - [3-Methoxy-phenoxy] -acetessigsäure-aethylesters (Fig. 23) aufzubauen. Durch Verseifung dieses Cyanhydrins wurde dann die 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure (Fig. 24) erhalten.

Als Vorstudium zu diesen Synthesen (siehe Tabelle II), wurden zunächst Versuche zur Synthese des Phenoxy-acetessigsäureaethylesters (Figur 6) unternommen, da das Ausgangsmaterial für Arbeiten in dieser Reihe leicht zugänglich ist.

Als Ausgangsmaterial diente Phenol (Fig. 1). Durch Kondensation von Phenol mit Monochloressigsäure in alkalischer Lösung nach Giacosa[16]) wurde die Phenoxyessigsäure (Fig. 2) erhalten. Zur Darstellung des Phenoxyessigsäurechlorids (Fig. 3) wurde die Phenoxyessigsäure mit Phosphorpentachlorid umgesetzt[17]). Das Phenoxyacetylchlorid lieferte dann durch Kondensation mit Natriummalonester nach Gabriel[18]) den Phenoxyacetylmalonester (Fig. 4). Gabriel konnte diesen Ester als Natriumsalz isolieren. In vorliegender Arbeit gelang es, den freien Ester in fester Form (F. P. 51,5°—52,5°) zu erhalten und als Kupfersalz zu charakterisieren. Das Kupfersalz des Esters schmolz bei 154,5°.

Zur Erweiterung unserer Kenntnis der Phenoxyacetessigester wurde noch der [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl] -cyanessigsäure-methylester (Fig. 23) in analoger Weise synthetisiert. Dieser Ester beansprucht wegen seiner Beziehungen zur Hämatoxilinreihe noch besonderes Interesse.

Die Darstellung des Esters geschah in folgender Weise: Durch Einwirkung von Kaliumbicarbonat auf Pyrogallol (Fig. 17) in wässeriger Lösung wurde die Pyrogallolmonocarbonsäure[19]) (Fig. 18) erhalten. Die Methylierung der Pyrogallolmonocarbonsäure in alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat nach F. Mauthner[20]) und die nachfolgende Verseifung des primär entstehenden Esters lieferte die 2,3-Dimethylpyrogallolcarbonsäure (Fig. 19). Die Dimethylaethersäure wurde dann nach einer Angabe von J. Herzig und Pollack[21]) durch Erhitzen auf 200° zum 2,3-Dimethylpyrogallol (Fig. 20) entcarboxyliert. Durch Einwirkung von

---

[16]) J. pr. **20**, 396 (1879).
[17]) B. **35**, 3562 (1902).
[18]) B. **46**, 1346 (1913).
[19]) B. **18**, 3205 (1885).
[20]) J. pr. **89**, 303 (1914).
[21]) B. **36**, 661 (1903).

Monochloressigsäure auf Dimethylpyrogallol in alkalischer Lösung wurde sodann die 2,3-Dimethoxy-phenoxyessigsäure (Figur 21) in Form farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 102,5—103° erhalten.

Die Umsetzung dieser Säure mit Phosphorpentachlorid lieferte das 2,3-Dimethoxy-phenoxy-essigsäure-chlorid (Fig. 22) vom Siedepunkt 162° bei 12 mm Druck. Durch Kondensation von Natriummalonester mit diesem Säurechlorid sollte man den 2,3-Dimethoxy-phenoxy-malonsäureester erhalten. Der Ester konnte zwar nicht isoliert werden, jedoch zeigte die Eisenchloridreaktion seine Anwesenheit im Reaktionsgemisch an. Die Kondensation des Säurechlorids mit Natriumcyanessigester führte zum Ziel. Der [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl] -cyanessigsäuremethylester (Fig. 23) wurde in feinen, weißen Nadeln (F. P. 87–88°) erhalten. Versuche, diesen Nitrilester mit Methylalkohol zum [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl] -malonsäure-dimethylester zu verestern, schlugen fehl.

Die Cyanhydrine der in oben angegebener Weise dargestellten Ester müßten nun bei der Verseifung und Kohlendioxydabspaltung Citramalsäure vom Typus Fig. 14 liefern.

Zum Studium der Anlagerung von Blausäure an Körper vom Typus des Phenoxyacetylmalonesters wurde der [m-Methoxy-phenoxy-acetyl] -malonsäure-methylester (Fig. 16) benutzt, da das Material zur Darstellung dieses Esters dem Verfasser dieser Arbeit besonders leicht zugänglich war. Außerdem beansprucht dieser Ester wegen seiner Beziehung zur Brasilinreihe noch besonderes Interesse.

Der [m-Methoxy-phenoxy-acetyl] -malonester war von P. Pfeiffer u. Oberlin[22]) in folgender Weise dargestellt worden:

Durch Methylierung von Resorcin (Fig. 8) mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung wurde der Resorcinmonomethylaether (Fig. 9) erhalten. Dieser Aether wurde nach Gilbody, Perkin u. Gates[23]) durch Kondensation mit Monochloressigsäure in alkalischer Lösung in die m-Methoxy-phenoxy-essigsäure (Fig. 10) übergeführt. Das Chlorid dieser Säure (Fig. 15) wurde von P. Pfeiffer u. H. Oberlin[24]) durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf die Säure als farbloses Oel erhalten (K. P. 145—146° im „Kathodenvakuum"). Das m-Methoxy-

[22]) Noch nicht veröffentlichte Arbeiten.
[23]) Soc. 79, 1409 (1901).
[24]) l. c.

phenoxy-acetylchlorid gibt nun mit Natriummalonester [m-Methoxy-phenoxy-acetyl] -malonsäure-methylester (Fig. 16) (farblose Nadeln, F. P. 55—56,5°).

Ein Anlagerungsversuch von Blausäure an dem [m-Methoxy-phenoxy-acetyl] -malonsäure-dimethylester ergab ein sehr unreines Produkt mit nur etwa 75 Prozent des für das Cyanhydrin berechneten Stickstoffgehalts. Da nun die Synthesen des Phenoxyacetylmalonesters, des [m-Methoxy-phenoxy-acetyl] -malonesters und des [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl] -cyanessigesters außerdem sehr geringe Ausbeuten ergaben, wurde auch auf Versuche verzichtet, durch Verseifung und Abspaltung von Kohlendioxyd von diesen Körpern zu Acetessigestern im Sinne von Fig. 4 zu Fig. 6 in Tabelle II zu gelangen; die Malonestersynthesen und Cyanessigestersynthesen wurden verlassen.

Eine von M. Sommelet[25]) angegebene Darstellung von Acetessigestern durch Kondensation von Estern mit Bromessigester unter Vermittlung von Zink in benzolischer Lösung versprach nämlich bessere Erfolge.

Zum Vorstudium wurde zunächst die Darstellung des Phenoxyacetessigesters (Fig. 6) nach der von Sommelet[25]) angegebenen Methode durch Kondensation von Phenoxyessigsäureaethylester mit Bromessigester durchgeführt. M. Sommelet hatte den Ester als Kupfersalz isoliert. In vorliegender Arbeit wurde der freie Ketoester als Rohprodukt isoliert und durch sein p-Nitrophenylhydrazon charakterisiert (F. P. 135 bis 136°). Das von Sommelet erhaltene Kupfersalz des Ketoesters wurde dargestellt und die von Sommelet angegebene Zusammensetzung durch die Analyse bestätigt. Eine Blausäureanlagerung an den Ester lieferte das allerdings unreine Cyanhydrin (Fig. 7).

Inzwischen war von P. Pfeiffer und H. Oberlin[26]) das Cyanhydrin des γ[3-Methoxy-phenoxy] -acetessigsäure-aethylesters (Fig. 13) dargestellt worden und zwar als Rohprodukt aus dem rohen Ketoester. Diese Körperreihe wurde nun auch in den Kreis der Untersuchung einbezogen und damit die Synthese in der eigentlichen Brasilinreihe begonnen. Es zeigte sich dabei zunächst, daß der rohe γ -[3-Methoxy-phenoxy] -acetessigsäure-aethylester und sein Cyanhydrin nach der von P. Pfeiffer und H. Oberlin angegebenen Methode nur sehr unsicher und mit schlechter Ausbeute reproduzierbar waren. Zudem schwankte der Reinheitsgrad der er-

[25]) Bull. (4) **29**, 565 (1916).
[26]) Noch nicht veröffentlichte Arbeiten.

haltenen Produkte außerordentlich stark. Nach vielen Versuchen gelang es nun, durch eine Modifikation der von P. Pfeiffer und H. Oberlin angegebenen Arbeitsweise unter Anwendung von amalgamiertem Zink und unter Ausschluß jeglichen Lösungsmittels den γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigester und sein Cyanhydrin in sicher reproduzierbarer Reaktion mit annehmbarer Ausbeute in reiner Form zu erhalten.

Die Darstellung gestaltete sich folgendermaßen: 3-Methoxy-phenoxyessigsäure (Fig. 10) wurde mit Aethylalkohol verestert[27]) (Fig. 11). Durch Kondensation des so erhaltenen Esters mit Bromessigester unter Vermittlung von amalgamiertem Zink entstand dann der γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-äthylester (Fig. 12) als farbloses Oel (K. P. 176° b/0,2 mm). Der Ketoester wurde durch sein Kupfersalz charakterisiert. (Grüne Nädelchen, F. P. 121°.) Es gelang nun, an den Ketoester Blausäure anzulagern, so, daß das Cyanhydrin des Ketoesters (Fig. 13) entstand. Das Cyanhydrin ließ sich durch ein Benzoylderivat (Fig. 13a) charakterisieren. Das Cyanhydrin, so wie sein Benzoylester wurden als schwach gefärbte destillierbare Oele erhalten.

Die Verseifung des Cyanhydrins des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäureaethylesters führte schließlich zur 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure (Fig. 14), die als Calziumsalz charakterisiert wurde. Die 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure stellt ein gummiartiges hellbraunes Oel dar. Ihr Calziumsalz wurde als fast rein weißes Pulver erhalten.

Somit war also die Synthese des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylester-cyanhydrins und der 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure durchgeführt.

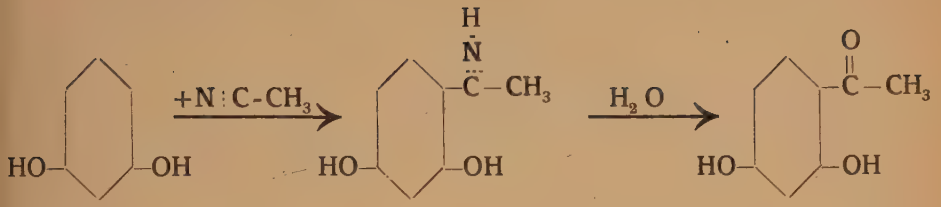
Um nun in dem oben S. 12 angedeuteten Sinne vom γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylester-cyanhydrin zur Brasilsäure zu gelangen, lag es nahe zu versuchen, eine von K. Hoesch[28]) zur Synthese von Ketonen benutzte Reaktion anzuwenden.

K. Hoesch erhielt bei Einwirkung von Chlorwasserstoff in Gegenwart von Chlorzink auf molekulare Mengen von Nitrilen und Phenolen in absolut aetherischer Lösung die Imine von Ketonen, die dann durch Aufkochen mit Wasser in die entsprechenden Ketone übergeführt werden konnten (Fig. 34 bis Fig. 36).

---

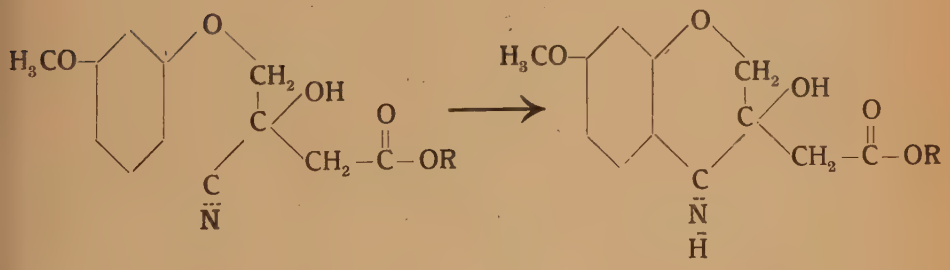
[27]) Soc. **79**, 1409 (1901).
[28]) B. **48**, 1122—33 (1915).

Z. B.:



(Fig. 34) (Fig. 35) (Fig. 36)

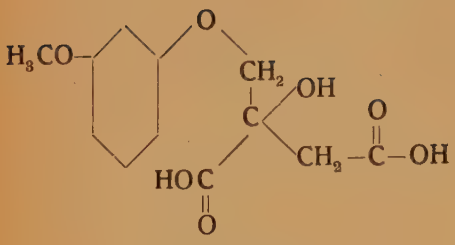
Bei Anwendung dieser Reaktion auf das Cyanhydrin des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylesters hätte man also einen Reaktionsverlauf in folgendem Sinne erwarten können: (Fig. 37—38).



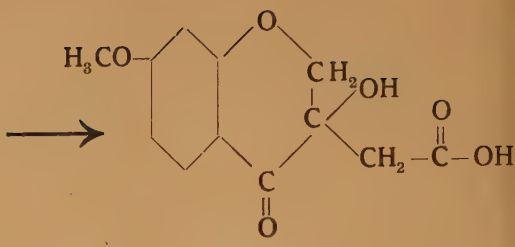
(Fig. 37) (Fig. 38)

Bei einem entsprechenden Versuch konnte jedoch kein einheitliches Reaktionsprodukt isoliert werden.

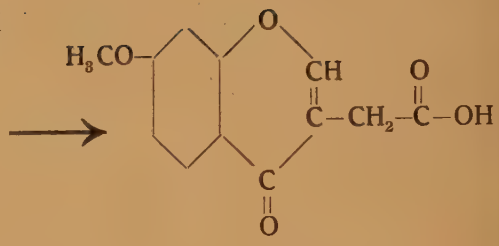
Von der 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure (Fig. 40) ausgehend müßte man durch Wasserabspaltung zur Brasilsäure (Fig. 39) bezw. Dehydrobrasilsäure (Fig. 41) gelangen können, wie folgendes Schema zeigt: (Fig. 39—41).



(Fig. 40)



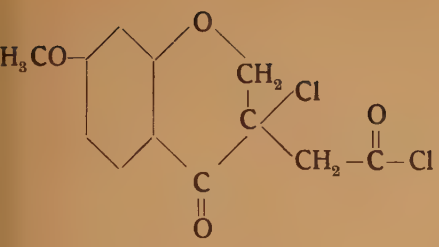
(Fig. 39)



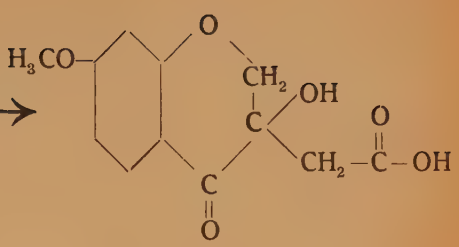
(Fig. 41)

Ein Wasserabspaltungsversuch mit Hilfe von Phosphorpentoxyd lieferte jedoch kein einheitliches Reaktionsprodukt.

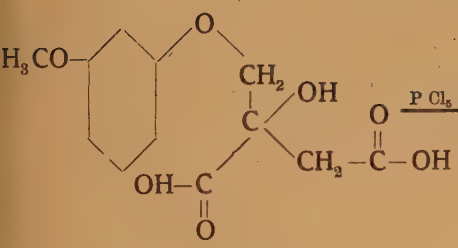
Schließlich konnte man bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid und Aluminiumchlorid (intramolekulare Reaktion nach Friedel und Crafts) auf die 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure die Entstehung von Brasilsäure bezw. Dehydrobrasilsäure im Sinne folgenden Schemas erwarten: 42—47.



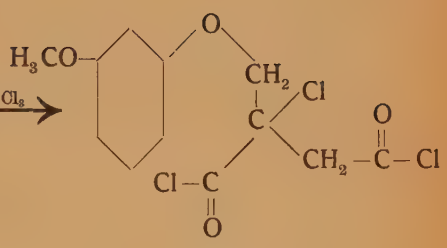
(Fig. 44)



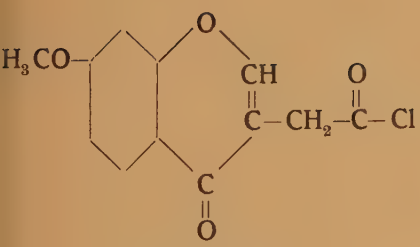
(Fig. 46)



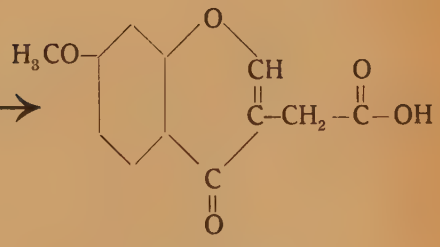
(Fig. 42)



(Fig. 43)



(Fig. 45)



(Fig. 47)

Mehrere in dieser Richtung angestellte Versuche führten jedoch zu keinem Erfolg.

Der Fehlschlag der oben angeführten Ringschlußversuche wird nun hauptsächlich darauf zurückzuführen sein, daß die ungeschützte alkoholische Hydroxylgruppe im Cyanhydrin des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäureesters wie in der 3-Methoxy-phenoxy- citramalsäure die an und für sich schon mannigfaltige Reaktionsmöglichkeit der beiden Körper noch nach vielen Richtungen hin erhöht.

Es erschien daher wichtig, die Hydroxylgruppe zu schützen. In dem oben erwähnten Cyanhydrin-benzoylester lag allerdings schon ein Cyanhydrin mit geschützter Hydroxylgruppe vor. Besonders wertvoll aber wäre ein Schutz der tertiären alkoholischen Hydroxylgruppe durch Ueberführung in die außerordentlich schwer verseifbare Methylaethergruppe gewesen.

Aether von Cyanhydrinen sind in der einschlägigen Literatur jedoch noch nicht bekannt.

Es lag nun nahe, eine von H. Meerwein[29]) angegebene Darstellungsweise von Methylaethern aliphatischer Alkohole auf die Cyanhydrine zu übertragen.

H. Meerwein fand, daß bei Gegenwart von Borsäureester oder Chlorzink (u. a.) der Säurecharakter der Alkohole so stark wird, daß sie wie die Phenole mit Diazomethan methylierbar sind.

Wegen der schwierigen Zugänglichkeit des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigester-cyanhydrins wurden zunächst Modellversuche mit dem relativ leicht darstellbaren Cyanhydrin des Acetessigesters durchgeführt; dabei wurde die Darstellung des Cyanhydrins durch Umsetzung der Bisulfitverbindung mit Cyankali näher ausgearbeitet.

---

[29]) A. 455, 227 (1927).

Zahlreiche Versuche, durch Einwirkung von Diazomethan auf Acetessigestercyanhydrin bei Gegenwart von Borsäureester den Methylaether des Cyanhydrins zu erhalten, führten jedoch immer zu uneinheitlichen Produkten, die unter Zersetzung destillierten.

Versuchsteil.

A. Synthese des [Phenoxy-acetyl]-malonsäure-methylesters.

1.) Phenoxyessigsäure [30]).

Tab. II, Fig. 2).

Nach der von Giacosa [30]) vorliegenden Angabe wurden äquivalente Mengen Phenol und Monochloressigsäure unter Zugabe von 4 Gewichtsteilen Natronlauge auf 1 Gewichtsteil Phenol angewandt. Die Säure schmilzt bei 98—99°. Die Ausbeute betrug etwa 83% d. Th.

2. Phenoxyessigsäurechlorid [31]).

(Tab. II, Fig. 3).

Das Phenoxyessigsäurechlorid wurde der Vorschrift von Vandervelde[31]) entsprechend aus 100 gr Phenoxyessigsäure und 145 g Phosphorpentachlorid dargestellt. Das Chlorid destillierte unter Atmosphärendruck bei 225—226°. Die Ausbeute betrug 78 g = 70% der Theorie.

3. [Phenoxy-acetyl]-malonsäure-methylester [32]).

(Tab. II, Fig. 4).

Gabriel [33]) erhielt das Natriumsalz des [Phenoxy-acetyl-]-malonsäure-methylesters durch Einwirkung von Phenoxy-acetylchlorid auf Natriummalonester. Bei einem Versuch zur Darstellung des freien [Phenoxy-acetyl]-malonsäure-methylesters durch Einwirkung von verdünnter Schwefelsäure auf das Natriumsalz erhielt Gabriel ein Oel, das er nicht weiter untersuchte.

In vorliegender Arbeit gelang es, aus dem Kupfersalz des Esters den freien Ester zu isolieren. Durch Impfung mit dem so erhaltenen festen Ester gelang es dann auch aus dem nach Gabriel erhaltenen öligen Rohprodukt den reinen Ester vom Schmelzpunkt 51,5—52,5° darzustellen.

a) Darstellung des öligen Esters aus dem isolierten Natriumsalz

Zur Darstellung des Natriumsalzes gießt man eine Lösung von 8,5 g Phenoxyessigsäurechlorid in einen Brei aus Natriummalonester.

---

[30]) J. pr. **19**, 396 (1879).
[31]) C. 1899. II., 91.
[32]) B. **46**, 1346 (1913).
[33]) l. c.

Zur Darstellung des Natriummalonesters preßt man dünne Scheiben von Natrium unter Ligroin im Mörser bis sie papierdünn sind. 2,3 g dieser Scheiben gibt man zu 22 ccm Malonsäuredimethylester in 120 ccm Benzol. Beim Durchschütteln des Reaktionsgemisches fällt sofort ein gelbes, kristallinisches Pulver aus, das man nach fünf Tagen absaugt und auf Ton trocknet. Aus etwa zwanzigfacher Menge Alkohol, welcher das Kochsalz zurückläßt, umkristallisiert, bildet das Natriumsalz seidenglänzende, schneeweiße Nadeln, die man im Vakuum trocknet.

Ausbeute: 22% der Theorie.

Eine kleine Menge des Natriumsalzes wurde in Wasser gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Ein hellbraunes Oel fiel aus. Nach der Trennung im Scheidetrichter wurde ein Teil des Oels über Schwefelsäure im Vakuum getrocknet. Dabei fielen Kristalle aus, die auf Ton abgepreßt einen Schmelzpunkt von 89—92° zeigten. Sie gaben keine Eisenchloridreaktion. Aus Wasser umkristallisiert schmolz die Verbindung bei 96°. Eine Mischschmelzprobe mit reiner Phenoxyessigsäure zeigte völlige Identität beider Produkte.

Ein anderer Teil des Oels zeigte nach 14tägiger Aufbewahrung unter verdünnter Schwefelsäure nach dem Impfen mit festem Ester, der aus dem Kupfersalz dargestellt worden war (siehe unten), Kristallbildung und erstarrte bald zu derben, weißen Kristallen, die bei 44—50° schmolzen und die Eisenchloridreaktion zeigten. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol und Anspritzen mit Wasser stieg der Schmelzpunkt auf 48,5—50°.

b) Versuch zur direkten Darstellung des festen Esters.

38,25 g frisch dest. Malonsäuredimethylester wurden in 150 ccm Benzol (über Natrium getrocknet) gelöst und zu der Lösung 2,2 g Natrium (wie unter a angegeben vorbehandelt) hinzugefügt.

Zu der so entstandenen Gallerte wurden 8,5 g Phenoxyessigsäurechlorid in ungefähr der gleichen Menge Benzol gelöst unter Schütteln hinzugegeben. Nach dem Stehen über Nacht wurde eine Viertelstunde gekocht und nach dem Erkalten auf viel Wasser gegeben. Dann wurde im Scheidetrichter mit Wasser ausgeschüttelt. Es folgte noch zweimaliges Ausschütteln mit Natriumbicarbonatlösung. Die vereinigten Extrakte wurden mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Es schied sich ein fast farbloses Oel ab.

Das Oel wurde mit Aether aufgenommen, der Aether über Sulfat getrocknet und das Oel nach dem Abdampfen des Aethers im Hochvakuum destilliert. Es wurde ein Vorlauf bis 59° erhalten. Dann ging nach plötzlichem Anstieg des Thermometers eine Fraktion bei 169—179° über (Außenbadtemperatur 225°).

Aus dieser Fraktion schieden sich Kristalle ab, die auf Ton abgepreßt bei 90—93° schmolzen und keine Eisenchloridreaktion gaben. Durch eine Mischschmelzprobe wurde die Verbindung mit der Phenoxyessigsäure identifiziert. Der größere Teil des farblosen Oels erstarrte nicht.

Ein Teil des Oels wurde in Aether gelöst und mit einer gesättigten Kupferacetatlösung geschüttelt. Der erhaltene grüne Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Die Behandlung mit konz. Salzsäure ergab einen weißen Niederschlag, der bei 75—78° schmolz und im Gegensatz zu dem unter c) erhaltenen [Phenoxy-acetyl]-malonsäuremethylester leicht in konz. heißer Salzsäure löslich war. Aus Wasser umkristallisiert schmolz das Produkt bei 97° und zeigte sich bei der Mischschmelzprobe mit Phenoxyessigsäure identisch.

c) Isolierung aus dem Kupfersalz.

Eine wässerige Lösung des Natriumsalzes wurde mit einer gesättigten wässerigen Lösung von Kupferacetat versetzt. Es fiel ein grüner Niederschlag, der abgenutscht und mit Wasser nachgewaschen wurde.

Das Kupfersalz kristallisiert aus Benzol in grünen Nadeln vom Schmelzpunkt 154,5°.

Analyse:

3,933 mg Sbst.: 7,650 mg CO_2
1,56 mg H_2O;

$C_{26}H_{26}O_{12}$ Ber. C 52,58%; H 4,42%;
Gef. C 53,04%; H 4,44%.

0,562 mg CuO Ber. Cu 10,7%;
Gef. Cu 11,41%.

7,171 mg Sbst.: 1,022 mg CuO
Ber. Cu 10,70%;
Gef. Cu 11,39%.

Das Kupfersalz ist in Alkohol leicht löslich.

In Anbetracht des zu hohen Kupfergehaltes des Salzes wurde eine abgeänderte Darstellungsweise versucht:

3,2 g Natriumsalz wurden in Wasser gelöst, mit einer gesättigten Kupferacetatlösung versetzt und die so entstandene Lösung mit Aether extrahiert. Der Aether wurde grün und es trat fast augenblicklich in der Aetherschicht ein graugrüner Niederschlag auf, der abfiltriert und getrocknet wurde. Der grüne Körper war unlöslich in Wasser, Alkohol, Aether, Petrolaether, Ligroin, Benzol. (Eine sehr geringe Menge des Niederschlags war jedoch mit Benzol extrahierbar.)

Die Analyse dieses Produktes ergab einen Kupfergehalt von 24,14% Cu. Der vorliegende Körper war also nicht das gesuchte Kupfersalz.

Das wie oben dargestellte Kupfersalz vom Schmelzpunkt 154,5° wurde mit konz. Salzsäure in der Hitze zersetzt, wobei sich ein farbloses Oel abschied, während die Mutterlauge grün wurde. Das Oel erstarrte nach etwa einer halben Stunde völlig zu farblosen Kristallen, die bei 49—52° schmolzen und die Eisenchloridreaktion zeigten.

Das aus dem Natriumsalz des [Phenoxy-acetyl]-malonsäure-methylesters durch 2 n Schwefelsäure erhaltene Oel erstarrte beim Impfen mit den aus dem Kupfersalz erhaltenen Kristallen ebenfalls kristallin. 2 g Natriumsalz ergaben 1,3 g freie Säure = 70,5% der Theorie.

Aus Aether umkristallisiert schmilzt der [Phenoxy-acetyl]-malonsäure-methylester bei 51,5—52,5°. Die flachen, farblosen Blättchen geben intensive Eisenchloridreaktion.

Analyse:

6,611 mg Sbst.: 14,334 mg CO_2 und 3,277 mg H_2O
$C_{13}H_{14}O_6$ Ber. C 58,64%; H 5,32%;
Gef. C 59,13%; H 5,55%.

B. [3-Methoxy-phenoxy]-acetyl-malonsäure-dimethylester.

1. Resorcinmonomethylaether [34]).

(Tab. II, Fig. 9)

Nach den Angaben von H. Oberlin [34]) wurde der Aether aus 200 g Resorcin und 229 g Dimethylsulfat unter Zugabe von 102 g Kaliumhydroxyd erhalten. Kp_{760} 238—244°. Ausbeute: 72 g = 32% der Theorie.

[34]) Vgl. Dissertation H. Oberlin, Bonn 1925.

2. 3-Methoxy-phenoxyessigsäure.[35])

Tab. II, Fig. 10)

Einer Angabe von Gilbody, Perkin u. Gates folgend wurde die Säure durch Umsetzung von 50 g Resorcinmonomethylaether mit 38,5 g Monochloressigsäure in alkalischer Lösung dargestellt. F. P. 118—119°. Ausbeute: 59 g = 80% der Theorie.

3. m-Methoxy-phenoxy-acetyl-chlorid.[36])

(Tab. II, Fig. 15)

Nach einer Vorschrift von P. Pfeiffer und H. Oberlin wurde das Säurechlorid aus 30 g 3-Methoxy-phenoxy-essigsäure und 35 g Phosphorpentachlorid unter Zugabe von 140 g Phosphortrichlorid erhalten. $Kp._{15}$ 145—146,5°.

4. [3-Methoxy-phenoxy-acetyl]-malonsäure-dimethylester [37]).

(Tab.II, Fig. 16)

Der Ester wurde nach P. Pfeiffer und H. Oberlin durch Umsatz von 40 g Malonsäuredimethylester, 1,4 g Natrium und 10 g Methoxy-phenoxy-essigsäurechlorid dargestellt. Die Ausbeute an dem bei 54—55° schmelzenden Rohprodukt betrug 2,1 g d. h. 14% der Theorie. Aus Alkohol umkristallisiert schmolz der Ester bei 55—56°.

5. Versuch zur Anlagerung von Blausäure an den [3-Methoxy-phenoxy-acetyl]-malonsäure-dimethylester.

Versuch I. In einem kleinen Erlenmeyerkolben wurde zu einer Lösung von 0,2 g Ester in 12 ccm Aether 0,25 g Cyankalium gegeben. Dann wurden langsam 0,15 g konz. Schwefelsäure, verdünnt mit etwa der gleichen Menge Wasser, hinzugefügt. Nach etwa 15-stündigem Stehen wurde noch etwa 4 Std. lang mit einer Eis-Kochsalz-Mischung stark gekühlt und dann das Reaktionsgemisch wieder mit Schwefelsäure versetzt (0,2 g konz. Schwefelsäure, verdünnt mit der gleichen Menge Wasser).

---

[35]) Gilbody, Perkin, Gates; Soc. **79**, 1409 (1901).
[36]) Noch nicht veröffentlichte Versuche.
[37]) P. Pfeiffer u. H. Oberlin: Noch nicht veröffentlichte Versuche.

Nunmehr wurde mit Aether stark verdünnt und die aetherische Lösung dreimal mit dest. Wasser ausgeschüttelt. Dann wurde die Blausäure durch etwa einstündiges Durchleiten eines Kohlendioxydstromes durch die aetherische Lösung vertrieben. Nach nochmals dreimaligem Waschen des Aethers mit dest. Wasser wurde der Aether über Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert.

Es hinterblieb ein schwach-braunes Oel (0,21 g), das bald zu einer schwach braunen Paste erstarrte. Beim Kristallisieren der Paste aus Benzol wurde eine weiße Verbindung (0,12 g) in mikroskopisch kleinen Kristallbüscheln erhalten. Die Verbindung schmolz bei 117—118° und enthielt, wie die Analyse zeigte, keinen Stickstoffgehalt.

Analyse:

6,988 mg Sbst.:
v-unmeßbar klein.

Da der Schmelzpunkt der erhaltenen Verbindung nahe dem Schmelzpunkt der Methoxy-phenoxy-essigsäure (119°) war, lag die Vermutung nahe, daß wir es mit Methoxy-phenoxy-essigsäure zu tun hatten.

Der Mischschmelzpunkt von 118,5—119° bestätigte die Vermutung.

Es war also Spaltung des Ausgangsmaterials unter Aufnahme von Wasser eingetreten.

Versuch II. Ein zweiter Anlagerungsversuch von Blausäure wurde deshalb unter Ausschluß von Wasser mit wasserfreier Blausäure durchgeführt.

Eine Lösung von 0,2 g der Substanz in wenig abs. Aether wurde nach Zusatz eines Körnchens Cyankalium mit einem Ueberschuß von wasserfreier Blausäure versetzt und über Nacht sich selbst überlassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch fünf Stunden lang stark gekühlt. Nach dem Ansäuren mit zwei Tropfen Eisessig wurde die aetherische Blausäurelösung abgedampft. (Das Kondensat wurde zur Bindung der Blausäure in Aetzkalk geleitet.) Als Rückstand blieb ein braunes Oel, das über P_2O_5 und Aetzkali im Vakuumexsikkator getrocknet wurde.

Analyse:

5,884 mg Sbst.:
v = 0,173 ccm
p = 770 mm
t = 21°

$C_{15}H_{17}O_7N$
Ber. N 4,34%
Gef. N 3,38%

C. Synthese des [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl]-cyanessigsäure-methylesters und Versuch zur Synthese des [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl]-malonsäure-methylesters.

1. Pyrogallolmonocarbonsäure.[38])

(Tab. II, Fig. 18)

Die Pyrogallolmonocarbonsäure wurde nach einer Vorschrift von St. v Kostanecki dargestellt. Bei Anwendung von 20 g Pyrogallol und 100 g Kaliumbikarbonat ergab sich eine Ausbeute von etwa 57% der Theorie an reiner Säure vom Schmelzpunkt 195—200°.

2. 2,3-Dimethylaether der Pyrogallolmonocarbonsäure [39]).

(Tab. II, Fig. 19).

Nach F. Mauthner wurden 50 g Pyrogallolmonokarbonsäure mit 50 g Dimethylsulfat in alkalischer Lösung methyliert. Der reine Dimethyläther der Pyrogallolmonokarbonsäure wurde in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 171° erhalten. Die Ausbeuten schwankten zwischen 22 und 73 Prozent der Theorie.

3. 2,3 Dimethylpyrogallol [40]).

(Tab. II, Fig. 20).

Das 2,3-Dimethylpyrogallol erhält man nach J. Herzig u. J. Pollack leicht durch Erhitzen von Pyrogallolmonokarbonsäure-Dimethyläther auf 200° Kp. $_{13}$ 115—117°. Ausbeute 70% der Theorie.

4. 2,3-Dimethoxy-phenoxy-essigsäure.

(Tab. II, Fig. 21)

Auf Grund von neun Vorversuchen ergab sich die folgende Darstellung als die beste: Möglichst genau abgewogene aequimolekulare Mengen Dimethylpyrogallol und Aetznatron (10 g gelöst in 28 ccm Wasser) werden zusammengegeben. Wenn alles gelöst ist, gibt man zu der braunen Flüssigkeit die berechnete Menge Monochloressigsäure und erhitzt im Paraffinbad am Rückflußkühler 3 Stunden. Nach dem Erkalten neutralisiert man möglichst genau mit zweifach normaler Schwefelsäure. Dann äthert man das unveränderte Dimethylpyrogallol aus. Die wässerige Lösung wird nunmehr

[38]) B. **18**, 3205 (1885).
[39]) J. pr. **89**, 303 (1914).
[40]) B. **36**, 661 (1903).

mit 2 n Schwefelsäure angesäuert, der abgeschiedene Kristallbrei abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Beim Kristallisieren aus Wasser tritt leicht Verharzung ein. Es empfiehlt sich aus wenig Benzol zu kristallisieren. Man erhält so weiße Nadeln, die bei 102,5—103° schmelzen.

Analyse:

7,162 mg Sbst.: 14,925 mg CO_2 u. 3,577 mg H_2O

$C_{10}H_{11}O_5$ Ber. C 56,58%; H 5,71%.

Gef. C. 56,85%; H. 5,59%.

5. 2,3 Dimethoxy-phenoxy-essigsäurechlorid.

(Tab. II, Fig. 22).

Eine Mischung von 1 Mol. 2,3-Dimethoxy-phenoxy-essigsäure, 1 Mol. Phosphorpentachlorid und 6 Mol. Phosphortrichlorid wird auf dem Wasserbade 20 Min. auf etwa 60° erwärmt. Die Chlorwasserstoffentwicklung ist dann beendet. Man saugt das Phosphortrichlorid bei gewöhnl. Temperatur im Vakuum ab. Dann destilliert man unter vermindertem Druck. Man erhält bei einem Druck von ungefähr 30 mm einen Vorlauf bis etwa 60°. Dann erfolgt schneller Anstieg des Thermometers auf den Kochpunkt des Säurechlorids auf 162° bei 12 mm Druck (Badtemperatur 197—200°).

Das 2,3-Dimethoxy-phenoxy-essigsäurechlorid ist eine farblose, an der Luft rauchende Flüssigkeit von stechendem Geruch, die sich bald unter Violettfärbung zersetzt. Durch Umsetzung mit Wasser wird die Säure regeneriert.

Bei 5 Versuchen wurde eine Ausbeute von 73% der Theorie erhalten.

Analyse:

0,1846 g Sbst.: 0,1142 g AgCl

$C_{10}H_{11}O_4Cl$ Ber. Cl 15,37%;

Gef. Cl 15,30%.

6. [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl]-cyanessigsäure-methylester.

(Tab. II, Fig. 23).

Aus einer Lösung von 18,5 g (7,5 Mol.) Cyanessigsäuremethylester in ca. 70 ccm Benzol und 1,1 g Natrium (2 Atome) stellt man sich in der bei dem Phenoxy-acetyl-malonsäuremethylester angegebenen Weise einen Brei von Natriumcyanessigsäuremethylester dar. Der angewandte Cyanessigester ist frisch zu destillieren.

Zu diesem Brei gibt man 5,8 g Dimethoxy-phenoxy-acetylchlorid (1 Mol.) und schüttelt gut durch. Man kocht dann eine halbe Stunde am Rückflußkühler auf dem Wasserbade und läßt über Nacht stehen.

Das Gemisch wird nun mit einer Lösung von Natriumbicarbonat ausgeschüttelt. Beim Ansäuren der Bicarbonatlösung mit verdünnter Salzsäure fällt ein weißer Niederschlag von feinen Nadeln aus. Das Rohprodukt schmilzt bei 83—85° unter Bräunung. Die Verbindung gibt die Eisenchloridreaktion.

Die beim Ausschütteln mit Bicarbonatlösung zurückbleibende benzolische Suspension wird filtriert und der Rückstand mit Natronlauge extrahiert. Beim Ansäuren des so erhaltenen Extraktes mit verdünnter Salzsäure erhält man noch eine, allerdings stark verunreinigte Menge von [2,3-Dimethoxyphenoxy-acetyl]-cyanessigsäure-methylester.

Der Ester ist schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol. Er kristallisiert aus Ligroin in schönen weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 87—88°. Ausbeute: 2,5 g, d. h. 33,8% der Theorie.

Analyse:

11,86 mg Sbst. $C_{14}H_{15}O_6N$
v = 0,521 ccm Ber. N 4,78%
p = 737 mm Gef. N 4,98%.
t = 19°

3,386 mg Sbst.: 7,110 mg CO_2 u. 1,53 mg H_2O
$C_{14}H_{15}O_6N$ Ber. C 57,32%; H 4,99%;
Gef. C 57,27%; H 5,06 %.

7. Versuche zur Darstellung des [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl]-malonsäuremethylesters.

Versuch a. Der Kondensationsversuch wurde in genau derselben Weise ausgeführt wie beim [Phenoxy-acetyl]-malonsäure-methylester angegeben ist. Es wurden angewandt 5,3 g 2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl-chlorid in 18 ccm Benzol gelöst, 1,03 g (2 Atome) Natrium und 11,6 g (3,88 Mol.) Malonester in 70 ccm Benzol gelöst. Bei Zugabe des Säurechlorids trat die auch bei oben erwähnter Reaktion beobachtete Gelbfärbung auf, die jedoch nach fünf Tagen verschwunden war. Es wurden 8,4 g rohes Pulver erhalten. Das Pulver wurde extrahiert:

1) mit Alkohol. Beim Verdampfen des Alkohols blieb ein sehr geringer Rückstand eines braunen Oels, das die Eisenchloridreaktion gab. Die wässerige Lösung des Oels gab mit Salzsäure keinen Niederschlag.

2) mit Natriumbicarbonatlösung. Das Filtrat schied nach dem Ansäuren mit Salzsäure eine geringe Menge eines braunen Oels ab, das mit einer Kältemischung sowie durch Trocknen im Vakuum nicht zum Erstarren zu bringen war.

3) mit Natronlauge. Es löste sich wieder ein geringer Teil. Das Filtrat gab jedoch mit Säure weder ein Oel noch eine feste Verbindung.

Das wie unter 1) und 2) angegebene erhaltene Oel war nach 14-tägigem Stehen im Eisschrank noch nicht erstarrt. Die überstehende wässrige Lösung, die starke Eisenchloridreaktion gab, wurde samt dem Oel mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des über Natriumsulfat getrockneten Aethers verblieb ein Oel, das zu einer festen Masse erstarrte, die keine Eisenchloridreaktion mehr gab. Auf Ton abgepreßt schmolz der schwach-braune Körper bei 85—90°.

Versuch b. Bei diesem Versuch wurden 5 g Säurechlorid, 18,8 g (7,5 Mol.) Malonester (frisch destilliert) und ca. 90 ccm Benzol angewandt, außerdem 1 g Natrium (2 Atome). Das Reaktionsgemisch wurde bei diesem Versuch ¼ Stunde gekocht und nach 5-stündigem Stehen wie bei Versuch 1 angegeben, aufgearbeitet. Das Ergebnis war dasselbe wie beim Versuch 1. Nur wurde auf ein Ausäthern der angesäuerten Extrakte verzichtet. Jedoch wurde dieses Mal auch die benzolische Mutterlauge abgedampft. Es blieb eine sehr geringe Menge eines braunen Oels als Rückstand, das die Eisenchloridreaktion gab. Zur weiteren Untersuchung war die Menge des Oeles zu gering.

Versuch c. Zu diesem Versuche wurden 4,2 g Säurechlorid, 0,84 g Natrium und 21 g Malonsäureaethylester in 90 ccm Benzol angewandt.

Da das Verschwinden der Gelbfärbung einige Zeit nach dem Mischen von Säurechlorid und Natriummalonester bei Versuch 1) und 2) als Zeichen einer sekundären Umsetzung der primär gebildeten, gesuchten Verbindung deutbar gewesen wäre, wurde das Reaktionsgemisch nur etwa 2 Min. geschüttelt und dann sofort mit Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die ursprüngliche Benzollösung, der Bicarbonatextrakt sowie eine Alkaliextraktion zeigten die Eisenchloridreaktion. Jedoch war auch hier durch Ansäuren keine feste Verbindung zu erhalten.

Die mit Essigsäure angesäuerte Hauptmenge der alkalischen Extrakte wurde mit Kupferacetatlösung geschüttelt. Es trat weder ein Niederschlag auf, noch ging beim Ausschütteln mit Aether Kupfersalz in den Aether. Die Lösung des Natriumsalzes sowie die Suspensionen des freien [Phenoxy-acetyl]-malonesters geben bei dieser Behandlung ein grünes Kupfersalz, das sich in Aether grün löste.

Versuch d. **Versuch zur Nitrilveresterung des [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl]-cyanessigsäure-methylesters.** 0,5 g [Dimethoxy-phenoxy-acetyl]-cyanessigsäure-methylester wurden in 20 ccm Methylalkohol (mehrmals über Kalk destilliert) gelöst. Die Lösung wurde auf dem Wasserbade am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt und in die siedende Lösung 5 Stunden lang ein trockener Chlorwasserstoffstrom eingeleitet. Dann stand die Lösung über Nacht.

Nach dem Eingießen der Lösung in viel Wasser trat kein Niederschlag auf; es zeigte sich nur leichte Opaleszenz. Die Lösung wurde filtriert und ausgeäthert, der Aether über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Als Rückstand blieb ein braunes Oel, das nicht zum Erstarren zu bringen war. Das Oel gab eine rotbraune Eisenchloridreaktion.

Das so erhaltene Oel (0,43 g) wurde mit einer kalt gesättigten, alkoholischen Lösung von 0.25 g p-Nitrophenylhydrazin (1 Mol.) versetzt und einige Wochen sich selbst überlassen. Es trat kein Niederschlag auf. Beim Verdünnen des Gemisches auf das dreifache Volumen trat weder Niederschlag noch Trübung auf. Bei weiterem Verdünnen auf das 20-fache Volumen trat starke Trübung auf. Das Gemisch wurde ausgeäthert und der Aether abgedampft. Als Rückstand blieb eine rötliche Masse, die aus Alkohol nach dem Verdünnen mit Ligroin einmal kristallisiert bei 133—136° unter Zersetzung schmolz. Ein Mischschmelzpunkt mit reinem p-Nitrophenylhydrazin lag bei 141—142,5°. Es lag also offenbar verunreinigtes, nicht umgesetztes p-Nitrophenylhydrazin vor. Die Bildung eines p-Nitrophenylhydrazons hatte also nicht stattgefunden.

Der bei der Aetherextraktion verbleibende wässrige Anteil zeigte die Eisenchloridreaktion.

D. Synthese des γ-Phenoxyacetessigsäureaethylesters

1. Phenoxyessigsäureaethylester[41])

(Tab. II, Fig. 5)

Der Ester wurde nach P. Fritzsche dargestellt. Bei Anwendung von 100 g Phenoxyessigsäure und 30 ccm Alkohol wurden 107 g Ester d. h. 89% der Theorie erhalten. Der Ester destillierte unter Atmosphärendruck bei 251°.

2. Bromessigsäureaethylester[42]).

Der Vorschrift von K. Auwers und R. Bernhardi folgend wurden 60 g Eisessig, 330 g Brom und 130 g Aethylalkohol unter Zusatz von 10,2 g rotem Phosphor zur Reaktion gebracht. Der Ester destillierte unter Atmosphärendruck bei 158°. Die Ausbeute betrug 107 g d. h. 64% der Theorie.

3. γ-Phenoxyacetessigsäureaethylester[43])

(Tab. II, Fig. 6).

Versuch 1. In einen Kolben mit Rückfluß, der 32,5 g dünne Zinkspäne enthielt, wurden 30 ccm eines Gemisches gleicher Volumen Phenoxyessigesters, Bromessigester und Benzol gegeben. Dann wurde über offener Flamme erwärmt. Die Reaktion setzte schnell ein und wurde sehr lebhaft. Sie wurde durch Zufügen von Benzol und Phenoxyessigester gemäßigt. Durch einen Tubus wurde abwechselnd Bromessigester, Phenoxyessigester und Benzol zugegeben derart, daß die Reaktion regelmäßig verlief und der Phenoxyessigester immer imUeberschuß war. Die Verbindungen wurden in molekularen Mengen angewandt und zwar 90 g Phenoxyessigsäureäthylester, 83,45 g Bromessigsäureaethylester und 75—100 ccm Benzol als Lösungsmittel. Die Reaktion dauerte etwa 1 Stunde. Dann wurde noch etwa 1 Stunde auf dem kochenden Wasserbade erhitzt.

Das so erhaltene viskose, braune Oel wurde mit Wasser behandelt und das dabei gebildete Zinkhydroxyd mit verdünnter Schwefelsäure gelöst.

---

[41]) J. pr. **20**, 276 (1879).
[42]) B. **24**, 2219 (1891).
[43]) Vgl. Bull. (IV) **29**, 565 (1921).

Dann wurde die wässrige Lösung mit Aether extrahiert. Um den Aether von Zinkspuren zu befreien folgte eine Waschung mit 10-prozentigem Ammoniak. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Aether abgedampft und der Rückstand, ein braunes Oel, im Vakuum destilliert.

Es wurden folgende Fraktionen aufgefangen:

Fraktion I		132°	23,4 g
„	II	132—142°	29,7 g
„	III	142—161°	15,7 g

bei einem Druck von 11 mm.

Fraktion 1 zeigte die Eisenchloridreaktion, gab aber beim Schütteln mit einer gesättigten Kupferacetatlösung nur eine schwache Trübung.

Die Fraktionen II und III gaben ebenfalls die Eisenchloridreaktion. Mit Kupferacetat gaben beide Fraktionen, namentlich aber Fraktion III einen grünen Niederschlag.

Die vereinigten Fraktionen II und III wurden mit Aether aufgenommen und die aetherische Lösung mit 300 ccm einer 10-prozentigen Kalilauge ausgeschüttelt.

Die alkalische Lösung gab beim Ansäuren mit verdünnter Schwefelsäure eine Trübung. Die angesäuerte Lösung wurde mit Aether extrahiert, der Aether über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Als Rückstand blieben 2,9 g eines hellgelben Oeles, das bald erstarrte. Die erstarrte, ölige Masse wurde mit Sodalösung versetzt, wobei ein Teil sich unter Kohlendioxydentwicklung löste. Das Gemisch wurde mit Aether ausgeschüttelt und der Aether abgedampft.

Als Rückstand blieben 0,7 g eines gelben Oeles, das eine starke Eisenchloridreaktion gab. 0,3 g dieses Oeles wurden mit Kupferacetatlösung nach Zusatz von Aether geschüttelt. Das Kupfersalz färbte die Aetherschicht bald grün und fiel nach einiger Zeit in der Aetherschicht in reichlichen Mengen aus. Nach einmaligem Kristallisieren aus Benzol schmolz es bei 130—135°. Das von Sommelet[44]) dargestellte Salz schmolz bei 162—163°. Das Salz war also verunreinigt, wahrscheinlich durch Kupfersalze der Phenoxyessigsäure und der Bromessigsäure. Der größte Teil des erhaltenen Oeles war jedoch der gesuchte γ-Phenoxyacetessigester, wie die unten beschriebene Darstellung des p-Nitrophenylhydrazons aus dem Oel zeigte.

Versuch 2. Es wurden 40 g Phenoxyessigester, 37 g Bromessigester, 50 ccm Benzol und 15 g Zink angewandt. Im Gegensatz zu Versuch 1) wurde bei diesem Versuch das Ge-

[44]) Bull. (IV) 29, 565 (1921).

misch der Komponenten auf einmal zur Reaktion gebracht und der Verlauf der Reaktion durch Wasserkühlung gemäßigt. Die Aufarbeitung geschah wie bei 1). Folgende Fraktionen wurden isoliert:

Fraktion	I	132°	26,8 g
„	II	132—162°	10,8 g
„	III	162—170°	1,6 g

bei 11 mm Druck.

Fraktion I gab die Eisenchloridreaktion, aber keine Kupfersalzfällung.

Fraktion II und III gaben scharfe Kupfersalzfällungen und Eisenchloridreaktion.

Die aetherischen Lösungen von II und III wurden statt wie bei Versuch I mit 300 ccm Kalilauge mit 20 ccm Kalilauge (10-prozentig) ausgeschüttelt und der Ketoester in der alkalischen Lösung mit Kohlendioxyd gefällt. Dann wurde ausgeäthert und nach dem Trocknen und Abdampfen des Aethers der γ-Phenoxy-acetessigsäureaethylester als schwach braunes Oel erhalten. Ausbeute: 1 g d. h. 2% der Theorie.

Bei weiteren vier Versuchen wurden Ausbeuten von 2 bis 2,8% der Theorie erhalten.

4. Kupfersalz des γ-Phenoxyacetessigsäureaethylesters [45]).

$C_{24}\ H_{26}\ O_8\ Cu$

Aus dem γ-Phenoxyacetessigsäureester wurde das Kupfersalz durch Schütteln mit einer gesättigten Kupferacetatlösung dargestellt. Ueberschichtet man das so erhaltene Gemisch mit Aether, so geht beim Schütteln das Kupfersalz des Acetessigesters mit grüner Farbe in den Aether, während Kupferacetat in Aether unlöslich ist. Nach einiger Zeit fällt das Kupfersalz in der Aetherschicht aus. Das Salz ist schwer löslich in Aether, Petrolaether und Ligroin, mittelschwer löslich in Alkohol. Aus einer Mischung von Benzol und Petrolaether kristallisiert es in hellgrünen, mikroskopisch kleinen Nädelchen, die bei 155,5 bis 156° unter Bräunung schmelzen. Der Schmelzpunkt ist stark von der Erhitzungsgeschwindigkeit und der Dauer der Erhitzung abhängig. Sommelet [46]) gibt für das Salz einen Schmelzpunkt von 162—163° an.

Analyse:

6,39 mg Sbst. : 0,995 mg Cu O

$C_{24}\ H_{26}\ O_8\ Cu$ Ber. Cu 12,56%;
Gef. Cu 12,44%.

---

[45]) Vgl. Bull. (IV) **29**, 565 (1921).
[46]) Bull. (IV) **29**, 565 (1921).

5. p-Nitrophenylhydrazon des γ-Phenoxyacetessigsäure-aethylesters.

$C_{18}\ H_{19}\ O_5\ N_3$

0,4 g des bei D,3 Versuch 1) gewonnenen γ-Phenoxyacetessigsäureaethylesters wurden in wenig Alkohol gelöst und zu einer kalt gesättigten alkoholischen Lösung von 0,2 g p-Nitrophenylhydrazin gegeben.

Da nach dem Stehen über Nacht noch kein Niederschlag entstanden war, wurde die Lösung kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten trat beim Reiben mit dem Glasstab eine gelbe Fällung auf. Ausbeute etwa 0,25 g.

Einmal aus abs. Alkohol umkristallisiert schmelzen die seidenglänzenden, gelben Blättchen bei 135—136°. Ein Mischschmelzpunkt mit reinem p-Nitrophenylhydrazin lag bei 123°.

Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmolz das p-Nitrophenylhydrazon bei 136—137°. Der Schmelzpunkt ist stark von der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängig.

Analyse:

4,387 mg Sbst.
v = 0,445 ccm
p = 758 mm
t = 19°

$C_{18}\ H_{19}\ O_5\ N_3$
Ber. N 11,76%;
Gef. N 11,82%.

6. Cyanhydrin des γ-Phenoxyacetessigsäureaethylesters.

(Tab. II, Fig. 7)

$C_{13}\ H_{15}\ O_4\ N$

0,5 g Ester werden in 10 ccm Aether gelöst und nach Zugabe einer Spur Cyankalium mit einem Ueberschuß wasserfreier Blausäure versetzt. Nach eintägigem Stehen des Gemisches in Eiskühlung wird 1 Tropfen Schwefelsäure zugesetzt, das Ganze stark mit Wasser verdünnt und die aetherische Schicht unter dem Abzug mit Wasser ausgeschüttelt.

Die abgetrennte Aetherschicht befreit man durch eingeblasenes Kohlendioxyd von der überschüssigen Blausäure. Dann schüttelt man noch mehrmals mit verdünnter Schwefelsäure aus und trocknet den Aether über Natriumsulfat. Beim Abdampfen des Aethers erhält man das Cyanhydrin als bräunliches Oel. Ausbeute: 0,55 g d. h. fast 100% der Theorie.

Analyse:

4,202 mg Sbst.
v = 0,182 ccm
p = 752 mm
t = 16°

$C_{13}\ H_{15}\ O_4\ N$
Ber. N 5,62%;
Gef. N 5,06%.

E. Synthese des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylesters.

1. 3-Methoxy-phenoxy-essigsäure-aethylester [47]).

(Tab. II, Fig. 11)

Nach Gilbody, Perkin und Gates wurden aus 30 g 3-Methoxy-phenoxy-essigsäure und 100 ccm Alkohol 30 g reiner Ester vom Siedepunkt 164,5—165° bei 12 mm Druck erhalten.

2. γ[-3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäureaethylester.

(Tab. II, Fig. 12).

P. Pfeiffer und H. Oberlin [48]) stellten den γ-3-Methoxy-phenoxy-acetessigsäureaethylester als Rohprodukt nach der von Sommelet [49]) angegebenen Synthese der Acetessigester dar.

Das von P. Pfeiffer und H. Oberlin [50]) erhaltene Kupfersalz des Ketoesters schmolz bei 121° und gab für Kupfer Kohlenstoff und Wasserstoff die für das Salz gerechneten Analysenwerte. Im Verlauf vorliegender Arbeit zeigte diese Darstellungsweise sehr schwankende Ausbeuten an Rohprodukten, 15 Versuche gaben Ausbeuten zwischen 0,8% und 21,3% der Theorie.

Die Versuche zeigten, daß durch Verdoppelung der zur Reaktion gebrachten Menge Bromessigester oder Zink keine wesentliche Erhöhung der Ausbeute zu erzielen war. Auch ein Versuch mit der doppelten Menge Lösungsmittel zeigte keine Verbesserung der Ausbeute.

Die Anlagerungsversuche mit Blausäure an das Rohprodukt (siehe unten) zeigten außerdem an, daß der rohe Ketoester sehr wechselnd zusammengesetzt war. Es wurden deshalb verschiedene Darstellungsweisen der Verbindung versucht und in der unten angegebenen Darstellung eine sicher reproduzierbare Methode mit annehmbarer Ausbeute gefunden.

Versuch 1) In einen Kolben mit Rückfluß, der 12,5 g Zinkspäne enthielt, wurde ein Gemisch von 40 g 3-Methoxy-phenoxyessigsäureaethylester, 31,8 g Bromessigsäureaethylester und 50—80 ccm Benzol gegeben. Dann wurde über offener Flamme erwärmt. Die Reaktion setzte schnell ein und

---

[47]) Gilbody, Perkin, Gates, Soc. **79**, 1409 (1901).
[48]) Noch nicht veröffentlichte Arbeiten.
[49]) Bull. (IV) **29**, 565 (1921).
[50]) Noch nicht veröffentlichte Arbeiten. 1 c.

wurde sehr lebhaft. Sie wurde durch Eintauchen des Reaktionsgefäßes in kaltes Wasser gemäßigt. Nach beendigter Reaktion folgte einstündiges Erhitzen auf dem Wasserbad.

Das erhaltene Produkt war ein viskoses, dunkelbraunes Oel, das mit Wasser zersetzt wurde. Das gebildete Zinkhydroxyd wurde mit verdünnter Schwefelsäure gelöst und die klare, braune Lösung mit Aether ausgezogen. Der Aether wurde durch dreimaliges Waschen mit 10-prozentiger Ammoniaklösung von Zinkspuren befreit. Die Ammoniaklösung entzieht nur geringe Mengen des gebildeten γ-Ketoesters.

Die aetherische Lösung wurde nun über Natriumsulfat getrocknet, der Aether abgedampft und dann der Rückstand unter stark vermindertem Druck fraktioniert. Es wurden folgende Fraktionen aufgefangen:

Fraktion I	125—136°	26,8 g
„ II	136—156°	10,8 g
„ III	156—174°	1,6 g

Fraktion I gab eine sehr schwache Enolreaktion mit Eisenchlorid und wurde deshalb nicht weiter untersucht. Die Fraktionen II und III, die starke Enolreaktionen gaben, wurden in Aether aufgenommen.

Die aetherische Lösung wurde mit 10-prozentiger Kalilauge extrahiert. Beim Sättigen der eisgekühlten alkalischen Lösung mit Kohlendioxyd fiel der Ketoester als gelbes Oel aus. Der Ester wurde in Aether aufgenommen. Nach dem Abdampfen des über Natriumsulfat getrockneten Aethers blieb ein gelbbraunes Oel zurück, welches mit Eisenchlorid intensive Rotfärbung gab. Das aus dem Oel dargestellte Kupfersalz schmolz bei 121°. Die Analyse sowie der Mischschmelzpunkt zeigten die Identität mit dem von P. Pfeiffer u. H. Oberlin[51]) erhaltenen Salz.

Versuch 2). Es wurden dieselben Mengen Ausgangsmaterial angewandt wie bei Versuch 1). Die Ausführung geschah ebenso wie unter Versuch 1) angegeben, jedoch wurden folgende Abänderungen getroffen.

Während der Reaktion und dem nachfolgenden einstündigen Erhitzen wurde mit einer Turbine von 800 Touren Umdrehungszahl in der Minute gerührt. Das Gemisch zeigte auffallend geringe Färbung und sehr wenig Verharzung.

Bei der Destillation des Produktes unter stark vermindertem Druck gingen anstelle von Fraktion I bei Versuch 1) nur einige Tropfen Vorlauf über. Bei 143° destillierte eine konstant siedende Verbindung. Die aetherische Lösung dieser

[51]) l. c.

Verbindung wurde mit 10prozentiger Kalilauge extrahiert. Die Aufarbeitung des alkalischen Auszuges in der bei Versuch 1) angegebenen Art lieferte 0,3 g des rohen γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylesters, der durch das Kupfersalz identifiziert wurde.

Eine kleine Probe des unter stark vermindertem Druck bei 143° siedenden Produktes wurde mit 30prozentiger Kalilauge verseift. Das Verseifungsprodukt war mit 3-Methoxy-phenoxy-essigsäure identisch; es schmolz nämlich nach der Kristallisation aus Wasser bei 118—119° und gab mit reiner 3-Methoxy-phenoxy-essigsäure keine Schmelzpunktdepression.

Durch den Siedepunkt von 167° bei 13 mm Druck wurde das im Hochvakuum bei 143° destillierende Produkt schließlich als 3-Methoxy-phenoxy-essigsäure-aethylester erkannt. Ausbeute: 29,9 g.

Als Rückstand verblieb bei der Destillation ein Harzkuchen.

Versuch 3). R. Meyer[52]) erhielt bei der Umsetzung von Acetylchlorid mit Magnesiumbromessigester in guter Ausbeute Acetessigester.

Ein in Analogie hierzu angestellter Versuch zur Darstellung des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylesters verlief negativ.

25,5 g 3-Methoxy-phenoxy-acetylchlorid wurden zu einem Grignardreagens gegeben, das aus 21,3 g Bromessigester und 3 g Magnesium (mit Jod angeätzt) unter peinlichem Ausschluß von Feuchtigkeit hergestellt war.

Es trat Bildung einer rot-braunen siegellackartigen Masse ein. Das Reaktionsprodukt wurde mit Eis und verdünnter Salzsäure zersetzt; dabei bildete sich ein braunes Oel, das mit Aether aufgenommen wurde. Die aetherische Lösung (I) wurde dann mit 10prozentiger Kalilauge extrahiert.

In der eisgekühlten alkalischen Lösung II fällte Kohlendioxyd eine sehr geringe Menge einer braunen Schmiere.

Nennenswerte Mengen Ketoester konnten sich also nicht gebildet haben.

Nach dem Ansäuern der mit Kohlendioxyd gesättigten alkalischen Lösung (II) mit verdünnter Salzsäure fiel eine weiße Verbindung (4,8 g) aus, die durch ihren Schmelzpunkt (118°) sowie Mischschmelzpunkt mit 3-Methoxy-phenoxy-essigsäure identifiziert wurde.

Auf eine weitere Untersuchung der aetherischen Lösung (I) wurde verzichtet.

---

[52]) A. **347**, 90 (1906).

Versuch 4). T. B. Johnson[53]) modifizierte die von Sommelet[54]) angegebene Darstellungsweise der Acetessigester und erhielt so bedeutend höhere Ausbeuten. Er verwandte amalgamiertes Zink, arbeitete unter Ausschluß eines Lösungsmittels und steigerte die Erhitzungsdauer des Reaktionsgemisches auf etwa 10 Stunden. Ein Versuch zur Darstellung des γ[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylesters in analoger Weise führte zu einer gut brauchbaren Darstellungsart mit relativ guter Ausbeute.

Von den angestellten Vorversuchen sei der folgende herausgegriffen.

Vorversuch. Folgende Mengenverhältnisse wurden angewandt:

60 g 3-Methoxy-phenoxy-essigsäure-aethylester
48,5 g Bromessigsäureaethylester
25,2 g amalgamiertes Zink.

Die Aufarbeitung wurde wie beim Hauptversuch angegeben vorgenommen, jedoch wurde die aetherische Lösung des Rohproduktes zunächst mit konz. Natriumbicarbonatlösung behandelt. Dabei schied sich eine große Menge basischen Zinkcarbonates ab. Das Absaugen dieses Niederschlages gestaltete sich sehr umständlich. (Deshalb wurde bei den späteren Versuchen auf die Vorbehandlung mit Natriumbicarbonatlösung verzichtet.) Die weitere Behandlung gestaltete sich wie bei dem Hauptversuch angegeben. Rohausbeute 5 g.

Das Produkt destillierte bei etwa 0,2 mm bei 176° konstant. Reinausbeute 2,9 g.

Anm. Die geringe Reinausbeute ist auf eine Störung bei der Destillation zurückzuführen.

Hauptversuch.

Darstellung. 60 g 3-Methoxy-phenoxy-essigsäure-aethylester wurden in einem mit Rückfluß versehenen Rundkolben mit 48,5 g Bromessigsäureaethylester gemischt. Nach Zugabe von 25,2 g frisch amalgamiertem Zink wurde das Gemisch mit freier Flamme bis zum Einsetzen der stürmischen Reaktion vorsichtig erhitzt. Nach beendigter Reaktion folgte noch 10-stündiges Erhitzen im Paraffinbad auf 100°.

Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch, ein dunkelbrauner Syrup, zuerst mit Eis und dann mit eiskalter, verdünnter Salzsäure zersetzt. Dann wurde das Produkt mit

[53]) Journ. Americ. Chem. Soc. 38, 1844—53.
[54]) Bull. (IV) 29, 565 (1921).

Aether aufgenommen. Der Aether wurde durch Zugabe fein zerstoßenen Eises gekühlt und hierauf die aetherische Lösung mit eiskalter 10prozentiger Kalilauge extrahiert

Die alkalische Lösung des Rohproduktes wurde dann mit verdünnter, eiskalter Salzsäure angesäuert und das abgeschiedene Oel in Aether aufgenommen. Es folgte eine Behandlung der aetherischen Lösung mit Wasser und hierauf mit einer konz. Natriumbicarbonatlösung, die mit Kohlendioxyd gesättigt war.

Anm.: Die Bicarbonatlösung schied beim Ansäuren größere Mengen eines öligen, dunkelbraunen Produktes ab, das starke Enolreaktion zeigte, also wahrscheinlich eine Carbonsäure mit phenolischem Hydroxyl darstellte. Auf eine nähere Untersuchung dieser Verbindung wurde verzichtet.

Außerdem fiel beim Ansäuren der Bicarbonatlösung in geringen Mengen (1,3 g) Methoxyphenoxyessigsäure aus, die durch Mischschmelzpunkt identifiziert wurde.

Die aetherische Lösung des rohen Ketoesters wurde über Natriumsulfat getrocknet, dann eingedampft und unter stark vermindertem Druck destilliert. Rohausbeute: 12 g d. h. 16,6% der Theorie. Reinausbeute: 9 g d. h. 12,6% der Theorie.

Der Hauptfraktion (9 g), die bei etwa 0,2 mm Druck und 176° überging, gingen einige Tropfen Vorlauf voraus. Als Rückstand hinterblieb ein Harzkuchen.

Analyse:

3,330 mg Sbst.: 7,533 mg CO_2 und 1,888 mg H_2O

$C_{13}H_{16}O_5$ Ber. C 61,88%; H 6,40%;
Gef. C 61,71%; H 6,35%.

3. Das Kupfersalz des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylesters.

$C_{26}H_{30}O_5Cu$

Der Ester wird in Aether gelöst und die aetherische Lösung mit einer gesättigten, wässerigen Lösung von Kupferacetat geschüttelt. Die aetherische Schicht färbt sich bald grün und das Kupfersalz fällt in grünen, feinen Nädelchen aus. Aus einer Mischung von Benzol und Ligroin umkristallisiert schmilzt das Salz bei 121°.

Das Salz ist schwer löslich in Petrolaether und Ligroin, mittelschwer löslich in Benzol und Alkohol, fast unlöslich in Aether.

Analyse:

3,156 mg Sbst.: 0,441 mg CuO

$C_{26}H_{30}O_5Cu$ Ber. Cu 11,23%;
Gef. Cu 11,16%.

4. γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylester-cyanhydrin.

(Tab. II, Fig. 13).

P. Pfeiffer und H. Oberlin erhielten das Cyanhydrin[55]) durch Anlagerung von naszierender sowie auch von flüssiger Blausäure an den rohen Ketoester.

In vorliegender Arbeit wurde die Darstellung aus dem rohen Ausgangsmaterial nach beiden Verfahren durchgeführt. (Siehe unten Darstellung I und II.) Es zeigte sich jedoch, daß bei Anwendung des rohen Ketoesters das Cyanhydrin nicht sicher reproduzierbar war. Auch Anlagerungsversuche von Blausäure an Keton, das aus reinem Kupfersalz regeneriert worden war, gaben schwankende Analysenwerte. Untenstehende Uebersicht gibt die Analysenwerte der so erzielten Cyanhydrinproben wieder. Die Versuche 1 bis 10 wurden mit rohem Ketoester durchgeführt; und zwar Versuch 1 bis 4 mit naszierender Blausäure wie unter Darstellung I, und Versuch 5 bis 10 wie bei der Darstellung II angegeben worden ist. In Versuch 4a wurde das beim Versuch 4 erhaltene rohe Cyanhydrin erneut mit flüssiger Blausäure behandelt. Die Analyse zeigt, daß es auch durch diese erneute Behandlung nicht möglich war, mehr Blausäure an das Keton anzulagern.

Die Versuche 13 bis 14 wurden mit destilliertem Ketoester unter Anwendung von flüssiger Blausäure angestellt. Bei Verwendung des reinen Ketoesters war das Cyanhydrin sicher reproduzierbar.

$C_{14}H_{17}O_5N$ Ber. : N 5,02%.

Nr.	E mg	p mm	t°	v 1/1000 ccm	Gef. N %
1	7,507	749	19	323	4,96
2	5,244	749	20	133	2,91
3	6,240	750	20	157	2,89
4	6,231	756	20	160	2,98
4a	5,638	758	24	154	3,13
5	6,988	—	—	—	0.00
6	4,822	749	19	129	3,08
7	4,087	—	—	—	0,00
8	5,331	769	22	170	3,73
9	6,399	747	22	235	4,18
10	5,464	762	24	157	3,31
11	6,563	760	21	206	3,65
12	8,798	766	18	366	4,92
13	6,985	745	20	318	5,20
14	7,165	752	23	303	4,83

[55]) l. c.

Darstellung I. In einem kleinen Erlenmeyerkolben wurden zu einer Lösung von 0,2 g Ketoester in 12 ccm Aether 0,25 g Cyankalium gegeben. Dann wurden 0,15 g konz. Schwefelsäure mit etwa der gleichen Menge Wasser verdünnt hinzugefügt. Nach etwa 15 Stunden wurde der gut gekühlte Kolbeninhalt mit einem geringen Ueberschuß von Schwefelsäure versetzt, stark mit Aether verdünnt, und die aetherische Lösung unter dem Abzuge mehrmals mit Wasser gewaschen.

Die abgetrennte Aetherschicht wurde dann in einem mit dem Abzug in Verbindung stehenden größeren Erlenmeyerkolben durch Einleiten eines kräftigen Kohlendioxydstromes vom größten Teil der überschüssigen Blausäure befreit.

Nach mehrmaligem Waschen der aetherischen Lösung mit Wasser wurde der Aether über Natriumsulfat getrocknet und dann abgedampft.

Als Rückstand blieb ein braunes, nicht erstarrendes Oel. Die Ausbeuten betrugen immer etwa 100% der Theorie.

Darstellung II. Eine abgewogene Menge des reinen Ketoesters wurde in wenig Aether gelöst und mit der halben Gewichtsmenge flüssiger Blausäure versetzt. Nach Zugabe einiger Tropfen wässriger konz. Cyankaliumlösung ließ man über Nacht stehen. Nach starkem Abkühlen der Lösung wurde mit konz. Schwefelsäure angesäuert. Nach dem Trocknen der aetherischen Lösung über Natriumsulfat wurde dann die überschüssige Blausäure und der Aether unter Vorlage von Kalilauge abdestilliert. Das Cyanhydrin blieb als zähes, hellgelbes Oel zurück. Ausbeute etwa 100% der Theorie.

Anm.: 0,5 g Cyanhydrin wurden in einem kleinen Kölbchen nach Zusatz einer Spur Schwefelsäure unter Erhitzen mit freier Flamme übergetrieben und gingen ohne Zersetzung über, wie die Analyse des Kondensates zeigt.

Analyse:
7,095 mg Sbst.
v = 0,304 ccm
p = 756 mm
t = 18°

$C_{14}H_{17}O_5N$
Ber. N 5,02%;
Gef. N 5,00%.

Bei der Destillation einer größeren Menge (9 g) des Cyanhydrins trat teilweise Zersetzung ein, wie aus der Analyse hervorgeht.

Analyse:
7,434 mg Sbst.
v = 0,216 ccm
p = 764 mm
t = 17°

$C_{14}H_{17}O_5N$
Ber. N 5,02%;
Gef. N 3,44%.

5. Wasserfreie flüssige Blausäure [56])

Die flüssige Blausäure wurde aus Natriumcyanid mittels verdünnter Schwefelsäure freigemacht und nach dem Trocknen über Chlorcalzium kondensiert.

Für die benutzte Apparatur und die Ausführung muß auf die Originalliteratur verwiesen werden [56]).

6. Benzoylderivat des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylester-cyanhydrins.

$C_{21}\ H_{21}\ O_6\ N$

(Tab. II, Fig. 13a)

Bei dem Veresterungsversuch des Cyanhydrins war einmal die Alkaliempfindlichkeit der Verbindung zu berücksichtigen, dann war der Möglichkeit einer intramolekularen Wasserabspaltung aus dem tertiären Hydroxyl und einem benachbarten Wasserstoffatom des Cyanhydrins Rechnung zu tragen.

Eine Veresterung unter Anwendung von Alkali (Schotten-Baumann) oder wasserentziehender Mittel schied somit von vornherein aus.

Unter diesen Gesichtspunkten wurden folgende Versuche angestellt:

Versuch a). J. Aloy u. C. Rabaut [57]) stellten Ester von Cyanhydrinen durch Einwirkung von Cyankalium und Säurechlorid auf die Ketone dar. In Analogie zu diesen Arbeiten wurde die Darstellung des Benzoylcyanhydrins in folgender Weise versucht:

In ein dickwandiges Glasrohr von 3 cm Durchmesser wurden unter Wasserkühlung 1 g Ketoester, 0,258 g Cyankalium, 0,53 g Benzoylchlorid und 4 ccm Wasser gegeben. Die Mischung wurde kurze Zeit unter Wasserkühlung geschüttelt und dann unter Eiskühlung mit Hilfe einer Turbine 5 Stunden lang gerührt. Es schied sich eine schwach gelbe, schleimige Masse ab, die mit Aether aufgenommen wurde. Die aetherische Lösung wurde mit Alkali extrahiert und mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Es hinterblieb eine sehr geringe Menge eines gelben, zähen Oeles, das von Kriställchen durchsetzt war. Nach ähnlichen Angaben aus der Literatur [58]) zu schließen, bestanden die Kriställchen aus Benzoesäureanhydrid.

---

[56]) B. **54**, 110 (1921).
[57]) C. **13**, II, 133, 239.
[58]) Gazz. chim. **22** (2), 213 (1892).

Analyse: Berechnet für den Benzoylester des Cyanhydrins.

4,736 mg Sbst.	C_{21} H_{21} O_6 N
v = 0,054 ccm	Ber. N 3,66%;
p = 756 mm	Gef. N 1,33%.
t = 17°	

Die angesäuerte alkalische Extraktion des Aethers schied eine beträchtliche Menge (0,3 g) eines braunen Oels, wahrscheinlich unveränderten Ketoester ab. Die Methode schien also für die Veresterung des Cyanhydrins ungeeignet.

Versuch b). Ein Veresterungsversuch in Gegenwart von geringen Mengen konz. Schwefelsäure blieb auch ohne Erfolg.

Einem Gemisch von 1 g Cyanhydrin und 0,5 g Benzoylchlorid wurde 1 Tröpfchen konz. Schwefelsäure zugesetzt; das Gemisch nahm dabei eine braun-schwarze Farbe an. Nun wurde ¼ Stunde auf dem Wasserbade auf 80—90° erhitzt.

Nach zwei Tagen wurde das Gemisch, das starken Geruch nach Benzoylchlorid zeigte, etwa zwanzigmal mit kleinen Mengen 10prozentiger Kalilauge ausgeschüttelt um das schwer zu entfernende Benzoylchlorid zu entziehen. Nach mehrmaligem Waschen mit destilliertem Wasser wurde die aetherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Als Rückstand blieb ein grün-gelbes Oel (0,1 g), das stark mit Kriställchen durchsetzt war.

In Anbetracht der geringen Ausbeute und der Inhomogenität des erhaltenen Produktes wurde auf eine Analyse verzichtet.

Versuch c). Darstellung.[59]) Ein Gemisch von 1 g Cyanhydrin, 0,5 g Benzoylchlorid und 5,7 g Pyridin wird 2 Tage lang sich selbst überlassen. Das angewandte Pyridin wird über Bariumoxyd getrocknet. Beim Zusammengeben der Komponenten tritt Rotfärbung auf. Nach dem Stehen über Nacht haben sich Kristalle von salzsaurem Pyridin ausgeschieden.

Die aetherische Lösung wird etwa viermal mit 10prozentiger Kalilauge und etwa 10 mal mit n/2 Schwefelsäure ausgeschüttelt. Der Aether wird dann mit Tierkohle bis zur Entfärbung aufgekocht, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterbleibt ein grüngelbes Oel von esterartigem Geruch. Ausbeute 1,3 g.

---

[59]) Vgl. A. **301**, 95 (1898).

Analyse:

8,582 mg Sbst. $C_{21}H_{21}O_6N$
v = 0,228 ccm Ber. N 3,66%;
p = 755 mm Gef. N 3,09%.
t = 19°

Etwa 0,2 g des rohen Esters wurden aus einem kleinen Destillierkolben unter stark vermindertem Druck bei Erhitzung mit freier Flamme übergetrieben; der Ester destillierte dabei unzersetzt, wie nachfolgende Analyse zeigt.

Analyse:

7,683 mg Sbst. $C_{21}H_{21}O_6N$
v = 0,223 ccm Ber. N 3,65%;
p = 756 mm Gef. N 3,39%.
t = 18°

F. Darstellung der 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure.

1. 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure.

(Tab. II, Fig. 14)

Eine Lösung von 1 g γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylester-cyanhydrin in 30 ccm abs. Alkohol wird mit 60 ccm konz. Salzsäure versetzt und das Gemisch etwa 8 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Abfiltrieren von geringen Verharzungen wird die so erhaltene braune Lösung auf dem Wasserbade eingedampft. Als Rückstand bleibt ein zäher, brauner Syrup, der von Chlorammoniumkristallen durchsetzt ist. Zur Trennung vom Chlorammonium wird die Masse mit heißem, trocknen Essigester extrahiert. Nach dem Abdampfen des Essigesters hinterbleibt die rohe 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure als ein brauner, zäher Syrup. Rohausbeute 1,25 g d. h. 96% der Theorie.

Aus dem Calziumsalz durch verdünnte Salzsäure in Freiheit gesetzt wird die Säure analysenrein erhalten. Die so gewonnene Säure ist von schwach brauner Farbe und gummiartig zäher Konsistenz. In Wasser und Alkohol ist die Säure leicht löslich, jedoch völlig unlöslich in Benzol, Aether und Ligroin.

Analyse:

6,363 mg Sbst.: 12,370 mg CO_2 und 3,188 mg H_2O
$C_{12}H_{14}O_7$ Ber. C 53,33%; H 5,22%;
Gef. C 53,03%; H 5,60%.

2. Das Calziumsalz der 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure.

$C_{12}H_{12}O_7Ca$

1 g rohe 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure wird in etwa 50 ccm eiskaltem dest. Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wird dann mit reiner Schlämmkreide unter guter Kühlung neutralisiert. Nach dem Abfiltrieren von der überschüssigen Schlämmkreide erhält man eine klare, gelbe Lösung.

Beim Erhitzen dieser Lösung auf dem Wasserbade scheidet sich das gesuchte Calziumsalz als feines Pulver ab. Das fast rein weiße Salz wird über Phosphorpentoxyd getrocknet. Das Salz ist völlig wasserfrei, wie eine Mikro-Wasserbestimmung zeigte. Ausbeute 0,67 g d. h. 60% der Theorie.

Analyse:

5,044 mg Sbst.: 2,168 mg $CaSO_4$

$C_{12}H_{12}O_7Ca$ Ber. Ca 13,00%;

Gef. Ca 12,65%.

G. Versuche zur Darstellung der Brasilsäure bezw. Dehydrobrasilsäure.

1. Ringschlußversuch durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid und Aluminiumchlorid auf das Calziumsalz der 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure.

0,5 g Calziumsalz der 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure wurden in 10 ccm trocknem Benzol suspendiert. Nach Zugabe von 1,1 g Phosphorpentachlorid wurde die Suspension am Rückflußkühler unter Chlorcalziumverschluß auf etwa 60° erwärmt. Es trat eine starke Reaktion ein, die zeitweise durch Kühlen gemäßigt wurde.

Unter der Annahme, daß sich das Säurechlorid gebildet hatte, wurde nach etwa 15 Minuten mit Eis gekühlt und dann zu dem Reaktionsgemisch 0,6 g Aluminiumchlorid gegeben. Das Aluminiumchlorid reagierte unter Chlorwasserstoffentwicklung; dabei nahm das fortwährend gut gekühlte Gemisch eine dunkelbraune Farbe an.

Nach einer halben Stunde wurde das Reaktionsprodukt auf Eis gegeben. Dabei setzte sich der größte Teil des Reaktionsproduktes als braun-schwarzes Harz ab.

Nach der Trennung von den Verharzungen wurde die saure, wässrige Lösung mit viel Aether ausgeschüttelt. Der Aether hinterließ nach dem Abdampfen eine sehr geringe Menge eines harzigen Produktes, das zur weiteren Untersuchung ungeeignet war.

2. Ringschlußversuch durch Einwirkung von Phosphorpentoxyd auf die 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure.

0,3 g 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure wurden durch Kochen unter Rückfluß in 20 ccm trocknem Benzol weitgehend suspendiert.

Die siedende Suspension wurde dann nach und nach mit insgesamt etwa 10 Messerspitzen Phosphorpentoxyd versetzt. Die ganze Operation dauerte etwa 2½ Stunden. Das Benzol wurde dann noch heiß von dem braunen, harzigen Reaktionsprodukt abfiltriert. Die benzolische Lösung hinterließ nach dem Abdampfen eine sehr geringe Menge eines braunen Harzes, auf dessen weitere Untersuchung verzichtet wurde.

Der Rückstand der benzolischen Suspension wurde mit Eis zersetzt. Hierbei schied sich die größte Menge der Reaktionsmasse als Harz ab, während der Rest mit brauner Farbe in Lösung ging.

Die wässrige Lösung wurde mit viel Aether ausgezogen. Der Aether hinterließ nach dem Abdampfen 0,08 g eines braunen Oels, das teilweise in Natriumbicarbonat löslich war.

Nach dem Entfärben mit Tierkohle wurde das Oel in viel Aether aufgenommen und die ätherische Lösung mit einer konz. Lösung von Natriumbicarbonat ausgeschüttelt.

Die aetherische Lösung hinterließ beim Abdampfen ein braunes, harziges Oel, aber in so geringer Menge, daß eine weitere Untersuchung nicht mehr lohnend erschien.

Die Bicarbonatlösung wurde angesäuert und dann ausgeaethert. Die aetherische Lösung hinterließ beim Abdampfen eine so geringe Menge eines braunen, harzigen Produktes, daß eine weitere Untersuchung aussichtslos erschien.

3. Versuch zur Darstellung der Brasilsäure bezw. der Dehydrobrasilsäure durch Einwirkung von Chlorwasserstoff bei Gegenwart von Chlorzink auf das Cyanhydrin des γ-[-3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäureaethylesters[60]).

Zu einer Lösung von 1 g Cyanhydrin in 5 ccm abs. Aether wurden 0,3 g wasserfreies Chlorzink gegeben. Die Lösung wurde nun bei Zimmertemperatur 1 Stunde lang mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach etwa ¾ Stunde fielen geringe Mengen eines sehr zähen, grünen Oels aus. Beim Erhitzen auf einem Wasserbad von 60° trat eine reichliche Ausscheidung von Oel auf. Das Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff

[60]) B. 48, 1122—33 (1915).

in die aetherische Lösung bei 60° unter Druck wurde noch vier Stunden fortgesetzt; als Druckventil diente dabei eine Quecksilbersäule.

Nach Beendigung des Einleitens wurde die in Aether völlig unlösliche, harzig-zähe Reaktionsmasse mit 10 ccm konz. Salzsäure geschüttelt, wobei ein Teil in Lösung ging (0,35 g) (Lösung I); Der in Salzsäure unauflösliche Rest wurde mit Aether aufgenommen und war glatt löslich (0,5 g) Lösung II).

Lösung I: Die salzsaure Lösung wurde mehrmals mit insgesamt 100 ccm Aether extrahiert und dann ¼ Stunde am Rückflußkühler gekocht. Da weder ein Niederschlag noch Trübung auftrat, wurde mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht und nochmals 15 Minuten am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung angesäuert und dann ausgeäthert. Der über Natriumsulfat getrocknete Aether hinterließ beim Abdampfen 0,35 g eines braunen Oels, das langsam teilweise erstarrte.

Durch Umkristallisieren aus Wasser wurde aus dem Rohprodukt eine rein weiße Verbindung (0,15 g) in kleinen Nädelchen erhalten, die bei 146—148° schmolzen. Durch eine Mikro-Stickstoffbestimmung wurde festgestellt, daß die Substanz frei von Stickstoff war. Die Verbindung war unlöslich in Ligroin, mittelschwer löslich in Benzol und Wasser und leicht löslich in Methylalkohol und Aethylalkohol. Auf eine weitere Untersuchung der Verbindung wurde verzichtet.

Lösung II: Die aetherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und dann abgedampft. Als Rückstand wurden 0,5 g eines braunen Oels erhalten, dessen Stickstoffgehalt bestimmt wurde.

Analyse:

8,346 mg Sbst.
v = 0,239 ccm
p = 755 mm
t = 23°

Gef. N 3,28%.

Das Oel bestand also wahrscheinlich aus unverändertem Cyanhydrin, das teilweise unter Blausäureabspaltung zersetzt war.

H. Versuche zur Methylierung des Acetessigestercyanhydrins.

1. Acetessigestercyanhydrin [61]).

111 g frisch destillierter Acetessigester (1 g Mol.) wurden mit 88 g (1 g Mol.) Natriumbisulfit in konz. wässriger Lösung geschüttelt. Dabei trat Erwärmung ein. Nach 4 Stunden schied

[61]) Vgl. B. 39, 1225 (1906); Rec. 28, 27 (1909).

sich beim Erkalten ein dünner Kristallbrei ab. Nachdem das Reaktionsgemisch völlig erkaltet war, wurde eine gesättigte wässrige Lösung von 55 g Cyankalium zugegeben. Hatte man die Mischung dabei geschüttelt und war dieselbe wieder kalt geworden, so schied sich ein farbloses Oel ab. Die ölige Schicht wurde im Scheidetrichter sofort von der wässrigen getrennt. Das Oel wurde dann mit Aether aufgenommen und die so erhaltene Lösung mehrmals mit verdünnter Schwefelsäure geschüttelt, um die katalytische Wirkung etwa vorhandenen Alkalis zu unterbinden. Dann wurde die Lösung zur Entfernung des nicht umgesetzten Acetessigesters mit einer gesättigten Lösung von 80 g Natriumbisulfit in kleinen Portionen geschüttelt. Zur Entfernung des Bisulfits erfolgte dann mehrmaliges Waschen mit dest. Wasser.

Die aetherische Lösung wurde dann nach Zusatz eines Tropfens konz. Schwefelsäure über Natriumsulfat getrocknet. Nach Zusatz eines weiteren Tropfens Schwefelsäure wurde der Aether abgedampft.

Dann wurde unter vermindertem Druck destilliert. Die Hauptmenge ging bei 16 mm Druck und 128° konstant über. Im Kolben blieb ein geringer Rückstand eines schwach braunen Oels.

Das erhaltene Produkt war farblos und fast geruchlos. Ausbeute 64 g d. h. 47,7% der Theorie.

Auf die Aufarbeitung von Vorlauf und Rückstand wurde verzichtet. Zur Aufbewahrung wurde dem Estercyanhydrin ein Tropfen konz. Schwefelsäure zugesetzt.

Das Produkt zeigte auch nach einem Monat mit Eisenchlorid keine Reaktion. Auch mit Silbernitrat gab es keine Fällung. Die Analyse ergab folgende Werte:

Analyse:

3,768 mg Sbst.
v = 0,287 ccm
p = 748 mm
t = 19°

$C_7 H_{11} O_3 N$
Ber. N 8,91%
Gef. N 8,76.%

2. Diazomethan.

Nach einigen Vorversuchen mit der von v. Pechmann[62]) angegebenen Darstellungsweise des Diazomethans erwies sich folgende von Gadamer[63]) angegebene Modefikation der von v. Pechmann beschriebenen Methode als die geeigneteste.

[62]) B. **28**, 856 (1895).
[63]) Archiv d. Pharm. **249**, 658 (1911).

10 ccm Nitrosomethylurethan werden mit 50 ccm abs. Aether verdünnt und zum Sieden erhitzt. Zu der heißen Lösung läßt man allmählich 15 ccm 25prozentige methylalkoholische Kalilauge tropfen, wodurch die Lösung ohne weitere Wärmezufuhr im Sieden bleibt. Nach Zugabe der Kalilauge wird solange auf schwach siedendem Wasserbade destilliert, bis der Kolbeninhalt farblos geworden ist. Das übergehende Diazomethan wird in eisgekühltem abs. Aether — der Vorstoß taucht in Aether ein — aufgefangen.

1 ccm Nitrosomethylurethan liefert 0,18 g — 0,2 g Diazomethan.

3. Methylierungsversuche.

Die Darstellung des Methylaethers wurde in Anlehnung an einschlägige Arbeiten von H. Meerwein[64]) durch Einwirkung von Diazomethan auf das Cyanhydrin in Gegenwart von Borsäuretriaethylester in abs. aetherischer Lösung versucht.

Das angewandte Cyanhydrin erwies sich sowohl durch den negativen Ausfall der Eisenchloridreaktion als auch durch sein Verhalten gegen eine Lösung von Kupferacet (beim Schütteln der Lösung des Cyanhydrins in Aether mit einer wässrigen Lösung von Kupferacetat trat keine Grünfärbung des Aethers auf) als völlig frei von Acetessigester.

Versuch a). Zu einer Lösung des Cyanhydrins in abs. Aether wurden einige Tropfen einer aetherischen Lösung von Diazomethan hinzugefügt. Es trat weder Entfärbung noch Gasentwicklung ein, ein Zeichen, daß keine Umsetzung stattfand.

Versuch b). Wurde hingegen zu einer aetherischen Lösung des Cyanhydrins 1 Tropfen Borsäureester gegeben und dann eine Lösung von Diazomethan hinzugefügt, so trat unter stürmischer Gasentwicklung Entfärbung ein. Es fand also eine Umsetzung statt.

Versuch c). Zu einer Lösung von 10 g Cyanhydrin in wenig abs. Aether wurde 1 g Borsäureester gegeben. Dann wurde zu der Lösung langsam eine aetherische Lösung von Diazomethan unter Eiskühlung hinzugefügt. Die Lösung des Diazomethans war aus 15 ccm Nitrosomethylurethan dargestellt worden. Diese Menge Nitrosomethylurethan liefert erfahrungsgemäß 2,7—3 g Diazomethan, während die zur Umsetzung des angewandten Cyanhydrins benötigte Menge Diazomethan theoretisch 2,7 g beträgt.

---

[64]) A. 455, 227 (1927).

Bei Zugabe des Diazomethans zur Lösung des Cyanhydrins trat unter Entfärbung heftige Gasentwicklung ein. Beim Zufügen der letzten Anteile des Diazomethans wurde die Gasentwicklung sowie die Geschwindigkeit der Entfärbung immer langsamer und hörte zuletzt ganz auf, ein Zeichen, daß das Diazomethan im Ueberschuß vorhanden war.

Nachdem die aetherische Lösung von einigen weißen Flocken abfiltriert war, wurde der Aether auf dem Wasserbade abdestilliert und der Rückstand unter vermindertem Druck fraktioniert. Der abdestillierte Aether zeigte einen starken Geruch nach Blausäure und gab mit Silbernitrat einen reichlichen weißen Niederschlag. Bei der Destillation des Rückstandes wurden folgende Fraktionen aufgefangen:

I.	50—75°	1,2 g	b/15 mm
II.	75—105°	2,5 g	„
III.	105—119°	1,9 g	„
IV.	119—120°	0,2 g	„

Alle Fraktionen gaben sowohl mit Eisenchlorid als auch mit Kupferacetat Enolreaktion. Die Stärke der Reaktion nahm von Fraktion 1 nach Fraktion IV ab.

Da in Fraktion III nach Lage des Siedeintervalls der gesuchte Methylaether hätte vorhanden sein können, wurde von dieser Fraktion eine Stickstoffbestimmung gemacht, die aber einen zu niedrigen Wert ergab.

Analyse: Berechnet für reinen Methylaether

8,370 mg Sbst. — $C_8 H_{13} O_3 N$
v = 0,304 ccm — Ber. N 8,19%;
p = 765 mm — Gef. N 4,26%.
t = 20°

Versuch d). Bei diesem Versuch wurden angewandt: 30 g Acetessigestercyanhydrin, 1 g Borsäuretriaethylester, eine Lösung von Diazomethan, die aus 45 ccm Nitrosomethylurethan dargestellt wurde.

Der Versuch wurde wie bei Versuch c) angegeben ausgeführt. Das bei Zugabe des Diazomethans zu der Lösung des Cyanhydrins entweichende Gas wurde in eine wässrige Lösung von Silbernitrat geleitet. Die Lösung wurde durch ausfallendes Silber schwarz. Da Diazomethan in gleicher Weise mit Silbernitrat reagiert, ist anzunehmen, daß der entweichende Stickstoff Diazomethan mitreißt. In dem bei der Umsetzung entweichenden Gase war also keine Blausäure nachzuweisen.

Das bei der Reaktion erhaltene Produkt wurde in zwei Teilen aufgearbeitet (A) und (B).

Aufarbeitung von A. Ein kleiner Teil der aetherischen Lösung des Reaktionsproduktes wurde durch Absaugen unter vermindertem Druck bei Zimmertemperatur vom Aether befreit. Der Rückstand, ein schwach gelbes Oel (0,5 g), das im Gegensatz zum angewandten Cyanhydrin deutlichen Geruch nach Acetessigester zeigte, gab mit Eisenchlorid starke Enolreaktion, ein Zeichen, daß auch bei Vermeidung jeglicher Erhitzung ein Zerfall des Cyanhydrins bei dem Methylierungsversuch stattfindet.

Nach 14-tägigem Aufbewahren des Rückstandes gab das Oel nur noch eine schwache Enolreaktion; der durch Zerfall des Cyanhydrins entstandene Acetessigester war also zum größten Teil verdunstet. Die Analyse des zurückgebliebenen Oels ergab folgende Werte:

Analyse:

7,252 mg Sbst.
v = 0,539 ccm
p = 751 mm
t = 20°

Gef. N 8,38%.

Da das als Ausgangsmaterial angewandte Cyanhydrin 8,91% N enthielt, lag die Vermutung nahe, daß das Oel verunreinigtes Cyanhydrin war. Eine Bestimmung des Hydroxylgehaltes des Oels nach Zerewitinow[65]) machte diese Annahme auch so wahrscheinlich, daß auf eine weitere Untersuchung verzichtet wurde.

Analyse:

Bezüglich der Ausführung der Methode sei auf die Originalliteratur verwiesen[65]).

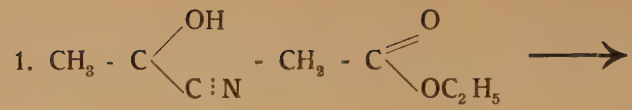
0,1211 g Sbst.
p = 756 mm
t = 23°
v = 28,20 ccm

Berechnet für reines Cyanhydrin. $(C_7 H_{10} O_2 N) OH$
Ber. O H 10,82%;
Gef. O H 16,32%;

Aufarbeitung von B. Der größte Teil des Reaktionsproduktes wurde durch Abdampfen auf dem Wasserbade vom Aether befreit. Bei diesem Abdampfen wurde jede Ueberhitzung peinlich vermieden, um etwa entstandenes Methylcyanid, das nach umstehendem Schema sich gebildet haben könnte, am Siedepunkt zu erkennen (Kp. 82°).

---

[65]) B. 40, 2023 (1907).



Das Thermometer erreichte jedoch bei der Destillation mit 65° den höchsten Stand, Methylcyanid war also so nicht nachzuweisen.

Der abdestillierende Aether zeigte durch den Geruch und durch die Fällung mit Silbernitrat das Vorhandensein von Blausäure an.

Der beim Abdestillieren des Aethers verbleibende Rückstand, ein gelbes Oel, mit deutlichem Geruch nach Acetessigester, zeigte wie bei Versuch c) eine starke Reaktion mit Eisenchlorid.

Die Fraktionierung bei 16 mm Druck lieferte folgende Fraktionen.

I	99°	4,1 g
II	99—102°	3 g
III	102—127°	12,4 g
IV	127—128°	einige Tropfen

Das Verhalten der Fraktionen gegen Eisenchlorid und Kupferacetat war wie bei Versuch c).

Unter der Annahme, daß der gesuchte Methylaether des Cyanhydrins in Wasser unlöslich sei und durch verdünntes Alkali in der Kälte keine Veränderung erleiden würde, wurde folgender Weg zur Isolierung des Aethers eingeschlagen.

Die bei der Destillation erhaltenen Fraktionen wurden vereinigt und in Aether aufgenommen. Die aetherische Lösung wurde dann mit 800 ccm Natronlauge von 10% in 6 Portionen geschüttelt. Nach dem Waschen der aetherischen Lösung mit Säure, dann mit destilliertem Wasser und nachfolgendem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Aether abgedampft. Es hinterblieben 0,3 g eines hellgelben Oels, das noch schwache Violettfärbung mit Eisenchlorid zeigte.

Analyse:

6,400 mg Sbst.
v = 0,423 ccm
p = 766 mm
t = 19°

Für reinen Methylaether berechnet
$C_8 H_{13} O_3 N$
Ber. N 8,19%;
Gef. N 7,79%.

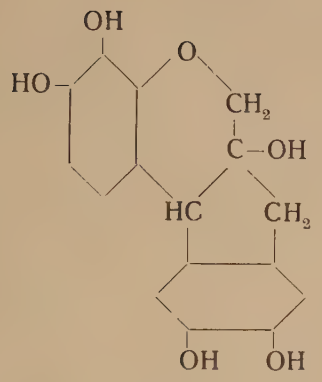
Infolge Materialmangels wurde auf eine weitere Untersuchung der Verbindung verzichtet.

Es wurden also bei der Einwirkung von Diazomethan auf das Cyanhydrin des Acetessigesters in Gegenwart von Borsäureester als Zerfallsprodukte nachgewiesen:

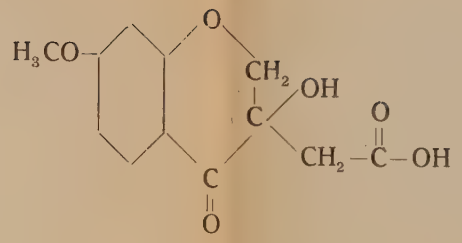
1) Acetessigester durch die Reaktion mit Kupferacetat durch die Eisenchloridreaktion und durch den Geruch.

2) Blausäure durch den Geruch und durch die Fällung mit Silbernitrat.

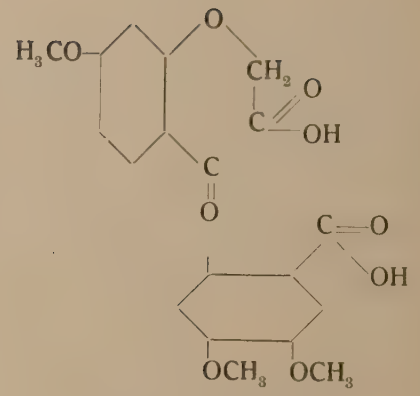
Bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes gelang es nicht, eine einheitliche Verbindung zu isolieren, die im Analysenergebnis und ihren chemischen Eigenschaften dem gesuchten Cyanhydrinmethylaether des Acetessigesters entsprach.



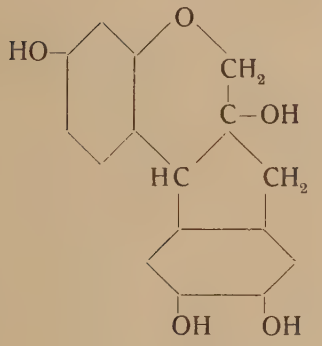
(Fig. 1a) Hämatoxylin



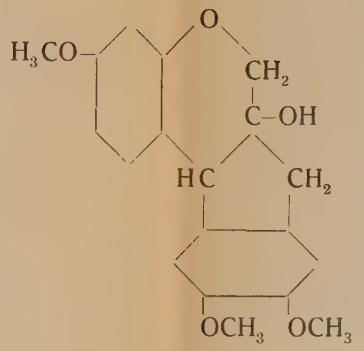
(Fig. 6) Brasilsäure



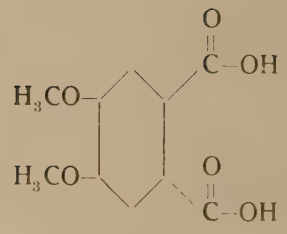
(Fig. 3) Brasilinsäure



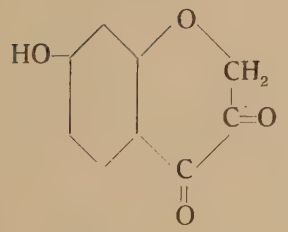
(Fig. 1) Brasilin



(Fig. 2)
Trimethylbrasilin



(Fig. 4)
m-Hemipinsäure



(Fig. 5)
Schall-Dralle'scher Körper

Tabelle 1.

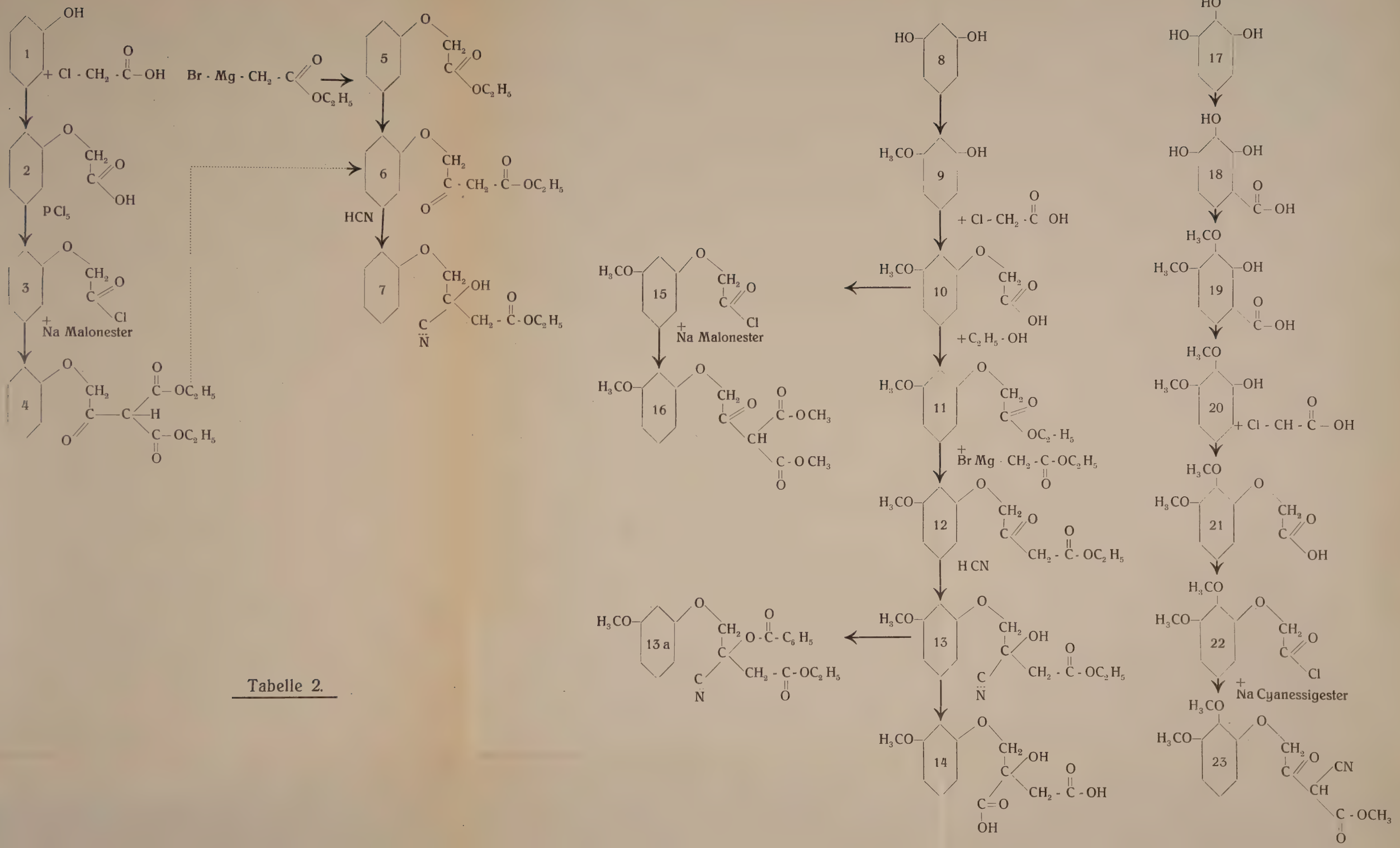

1
+ Cl - CH2 - C(=O) - OH
2
PCl5
3
+ Na Malonester
4
Br - Mg - CH2 - C(=O) - OC2H5
5
6
HCN
7
8
9
+ Cl - CH2 - C(=O) - OH
10
+ C2H5 - OH
11
+ Br Mg - CH2 - C(=O) - OC2H5
12
HCN
13
13 a
14
15
+ Na Malonester
16
17
18
19
20
+ Cl - CH - C(=O) - OH
21
22
+ Na Cyanessigester
23

Tabelle 2.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Theoretischer Teil	5—23
II. Versuchsteil	24—57
A. Synthese des [Phenoxy-acetyl]-malonsäure-methylesters	24—27
1. Phenoxyessigsäure	24
2. Phenoxyessigsäurechlorid	24
3. [Phenoxy-acetyl]-malonsäure-methylester	24
B. Synthese des [3-Methoxy-phenoxy-acetyl]-malonsäure-dimethylesters	27—29
1. Resorcinmonomethylaether	27
2. 3-Methoxy-phenoxyessigsäure	28
3. m-Methoxy-phenoxy-acetyl-chlorid	28
4. [3-Methoxy-phenoxy-acetyl]-malonsäure-dimethylester	28
5. Versuch zur Anlagerung von Blausäure an den [3-Methoxy-phenoxy-acetyl]-malonsäure-dimethylester	28
C. Synthese des [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl]-cyanessigsäure-methylesters und Versuch zur Synthese des [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl]-malonsäure-methylesters	30—34
1. Pyrogallolmonocarbonsäure	30
2. 2,3-Dimethylaether der Pyrogallolmonocarbonsäure	30
3. 2,3-Dimethylpyrogallol	30
4. 2,3-Dimethoxy-phenoxy-essigsäure	30
5. 2,3-Dimethoxy-phenoxy-essigsäurechlorid	31
6. [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl]-cyanessigsäure-methylester	31
7. Versuche zur Darstellung des [2,3-Dimethoxy-phenoxy-acetyl]-malonsäure-methylesters	32
D. Synthese des γ-Phenoxyacetessigsäureaethylesters	35—38
1. Phenoxyessigsäureaethylester	35
2. Bromessigsäureaethylester	35
3. γ-Phenoxyacetessigsäureaethylester	35
4. Kupfersalz des γ-Phenoxyacetessigsäureaethylesters	37
5. p-Nitrophenylhydrazon des γ-Phenoxyacetessigsäureaethylesters	38
6. Cyanhydrin des γ-Phenoxyacetessigsäureaethylesters	38

Seite

E. Synthese des γ-[3-Methoxy-phenoxy]- acetessigsäure-aethylesters . . . . . 39—48

1. 3-Methoxy-phenoxy-essigsäure-aethylester . . . 39
2. γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylester 39
3. Kupfersalz des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylesters 43
4. Cyanhydrin des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylesters 44
5. Wasserfreie flüssige Blausäure 46
6. Benzoylderivat des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylester-cyanhydrins. 46

F. Synthese der 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure 48—49

1. 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure 48
2. Calziumsalz der 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure 49

G. Versuche zur Synthese der Brasilsäure bezw. Dehydrobrasilsäure . . . . . 49—51

1. Ringschlußversuch durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid und Aluminiumchlorid auf das Calziumsalz der 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure 49
2. Ringschlußversuch durch Einwirkung von Phosphorpentoxyd auf die 3-Methoxy-phenoxy-citramalsäure 50
3. Versuch zur Synthese der Brasilsäure bezw. Dehydrobrasilsäure durch Einwirkung von Chlorwasserstoff bei Gegenwart von Chlorzink auf das Cyanhydrin des γ-[3-Methoxy-phenoxy]-acetessigsäure-aethylesters 50

H. Versuche zur Methylierung des Acetessigestercyanhydrins . . . . . 51—57

1. Acetessigestercyanhydrin 51
2. Diazomethan 52
3. Methylierungsversuche 53

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Dr. h. c. Paul Pfeiffer, auf dessen Anregung hin und unter dessen liebenswürdiger Leitung die Arbeit entstand, für die wertvollen Ratschläge, sowie für das stets bezeugte Wohlwollen auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 21. März 1903 wurde ich, Jakob Willems, als Sohn des Buchdruckereibesitzers Adam Willems und seiner Ehefrau Margarete, geb. Fischer in Aachen geboren. Ich besuchte die Oberrealschule meiner Vaterstadt, die ich Ostern 1922 mit dem Zeugnis der Reife verließ, um mich dem Studium der Chemie zu widmen. Ich studierte an der Technischen Hochschule Aachen (S. S. 1922 bis W. S. 1923/24 und W. S. 1924/25 bis S. S. 1925), an der Universität München (S. S. 1924) und an der Universität Bonn (W. S. 1925/26 bis W. S. 1926/27). An der Technischen Hochschule zu Aachen bestand ich im Oktober 1924 die Diplomvorprüfung und im September 1925 die zweite Verbandsprüfung. Im S. S. 1927 war ich am chemischen Institut der Universität Bonn als Vorlesungsassistent tätig. Seit August 1927 bin ich Privatassistent am oben genannten Institut. Studienreisen führten mich u. a. nach Belgien, Frankreich, Holland, Italien, Jugoslawien und Oesterreich. Die mündliche Doktorprüfung bestand ich am 16. November 1927.